Faculté de Médecine d'Alger

3ème Année de Médecine 2022 – 2023

DYSLIPIDÉMIES et ATHÉROGENÈSE

Pr M. Makrelouf

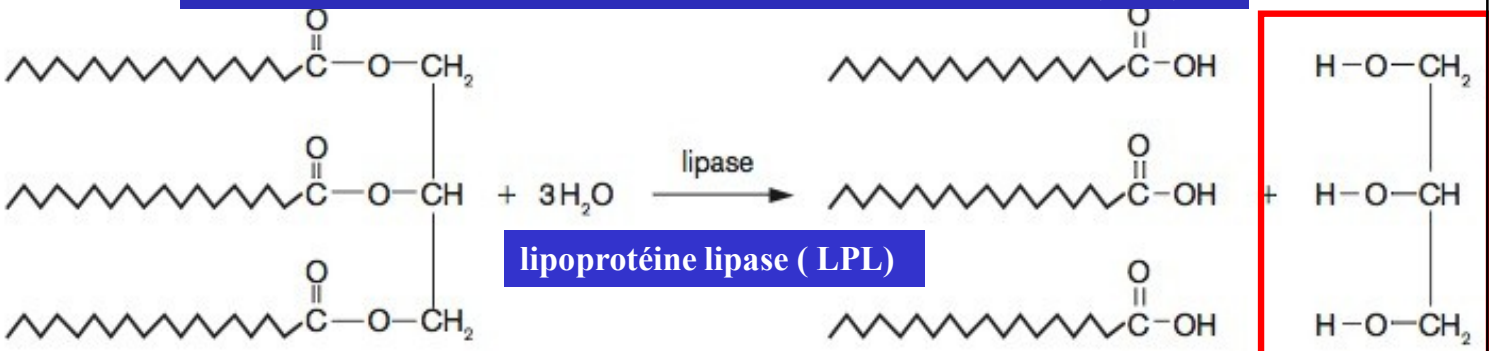
PLAN DU COURS

- INTRODUCTION
- RAPPEL MÉTABOLIQUE
- BILAN LIPIDIQUE : EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE
- UN BILAN LIPIDIQUE: POURQUOI ?
- QUAND PRATIQUER UNE EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE (EAL) :
- PARAMÈTRES ET INTERPRÉTATION
- QUELLE EST LA RELATION ENTRE LE HDLC ET LE TAUX DE TG ?
- CALCUL DE FORMULE DE FRIEDWALD
- DOSAGES DES PARAMÈTRES SPÉCIALISÉES
- RAPPORTS D'ATHEROGÉNICITÉ
- LA VALIDITÉ DU BILAN LIPIDIQUE
- PLACE DE L'ÉLÉCTROPHORÉSE DES LIPOPROTÉINES
- CLASSIFICATIONS DES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES
- DYSLIPOPROTEINEMIES SECONDAIRES
- DYSLIPOPROTEINEMIES PRIMITIVES
- PRISE EN CHARGE DU PATIENT DYSLIPIDÉMIQUE
- ATHÉROGÉNÈSE, ATHÉROME ET ATHÉROSCLÉROSE

LES LIPIDES : C'EST QUOI ?

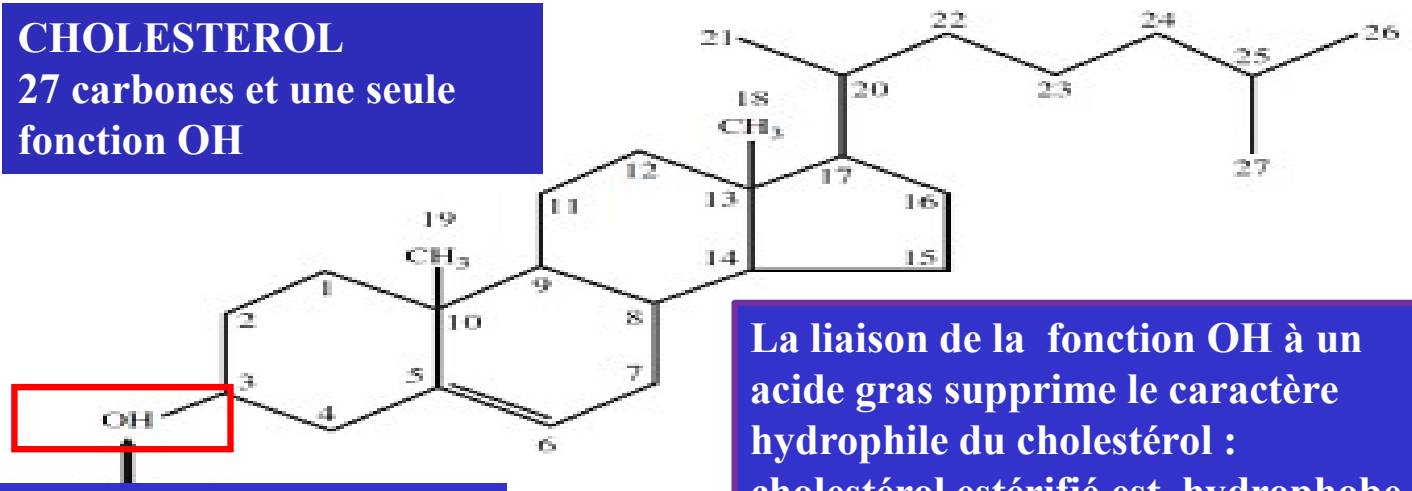
- Les lipides constituent une famille hétérogène de molécules **hydrophobes, insolubles** dans les milieux biologiques aqueux.
- Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un acide gras ou chaîne grasse.
- Les lipides représentent environ **20 %** du poids du corps.
- Ils sont une réserve énergétique mobilisable : 1g lipides → 9 Kcal
- Ils ont un rôle de **précurseurs** : **stéroïdes**, **vitamines (Vit D)**, **prostaglandines**
- **Les principaux lipides de l'organisme**
  - Le cholestérol utilisé par les cellules pour la synthèse de leurs membranes, précurseurs des hormones stéroïdes
  - Les triglycérides (substrat énergétique)
  - Les phospholipides (constituants membranaires)
  - Les acides gras libres (AGL).

TRIACYLGLYCEROL = TRIGLYCERIDES (TG)



Deux EXEMPLES DE LIPIDES

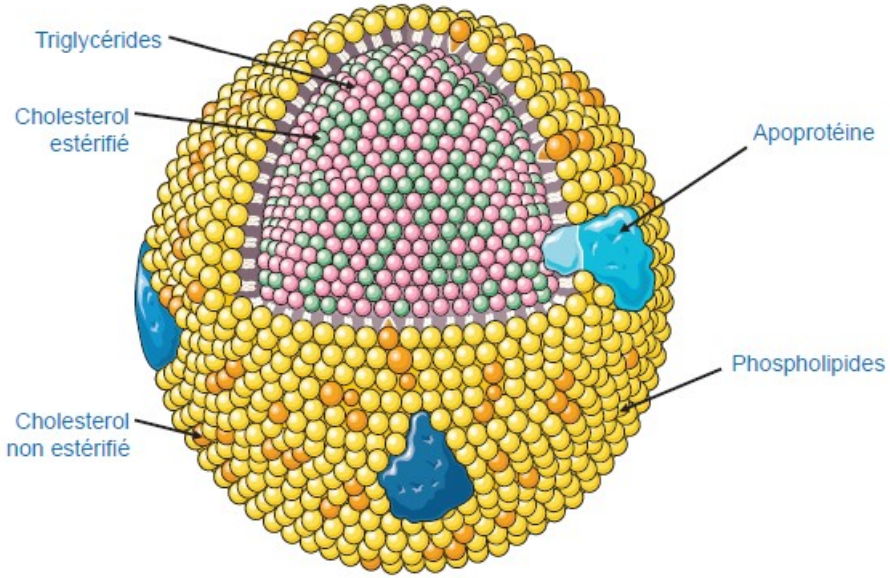
CHOLESTEROL
27 carbones et une seule fonction OH



Esteification par un acide gras

La liaison de la fonction OH à un acide gras supprime le caractère hydrophile du cholestérol : cholestérol estérifié est hydrophobe

- **Les lipides**, sauf les acides gras libres (AGL), ne peuvent pas circuler à l'état **libre** dans le plasma, la lymphe et liquide interstitiel
- Ils doivent s' associer à des **protéines** particulières : **les apoprotéines**
- Association **lipides–apoprotéines** forment des **molécules complexes** : les **lipoprotéines.**
- **les apoprotéines sont** dotées de plusieurs **rôles : Transport**, **ligands des récepteurs**, **activation** et **inhibition des enzymes** du métabolisme lipidique.



Lipoprotéines

Edifices Moléculaires Complexes

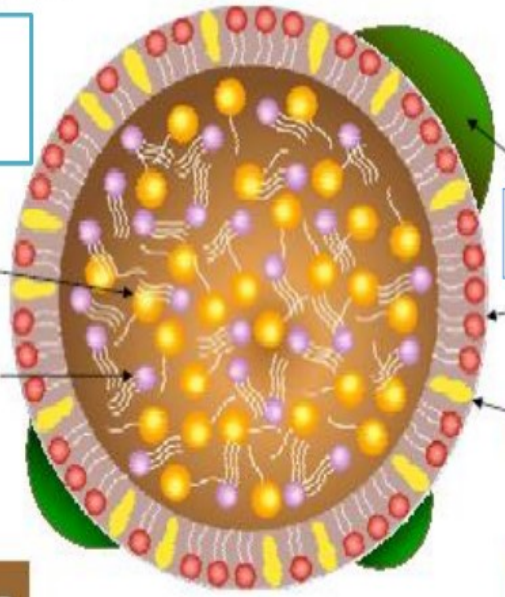
Cœur/Noyau

lipides **apolaires** de part leur composition en cholestérol estérifié et triglycérides.

Cholestérol Estérifié

Triglycérides

Surface



Apolipoprotéines

« assurent la solubilité, la stabilité de la M moléc et en contrôlent le métabolisme », de phospholipides et de cholestérol libre.

Phospholipides

Cholestérol Libre

Hydrophobe

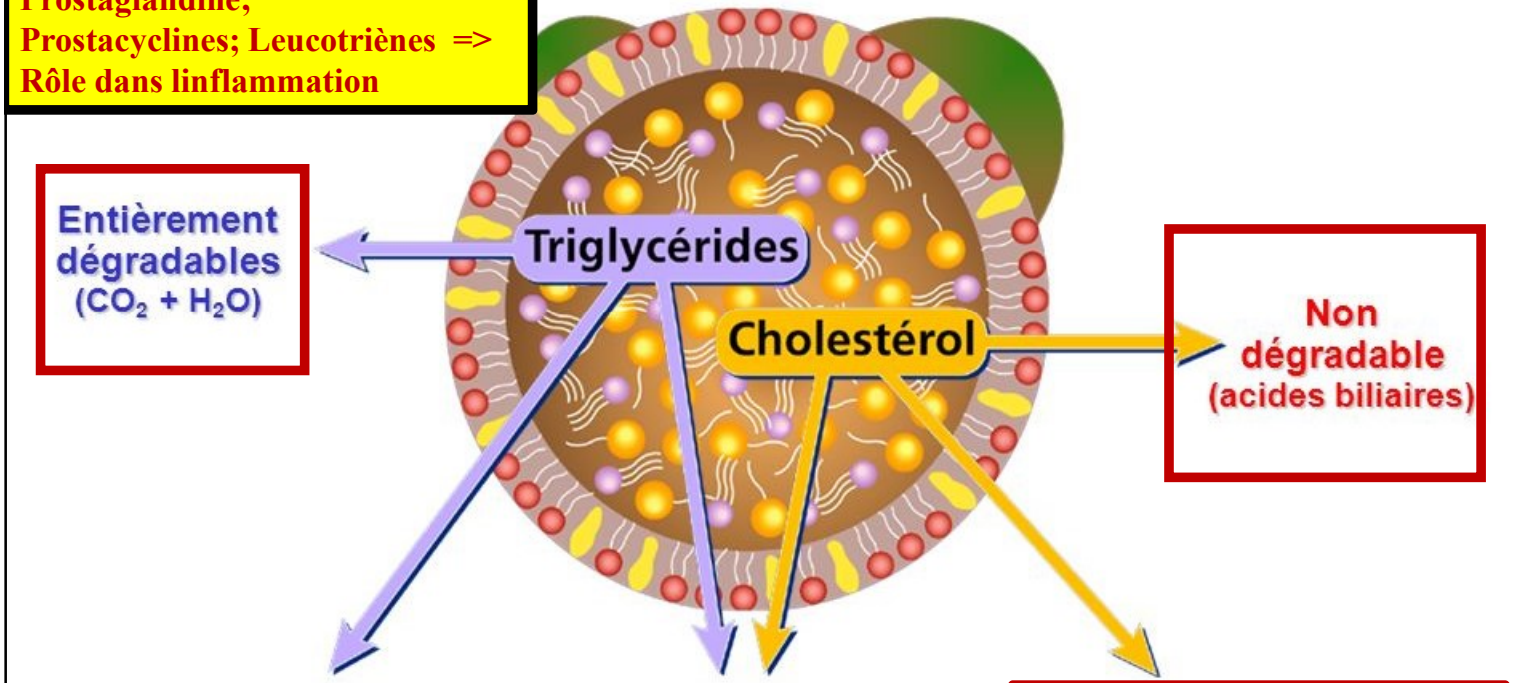
Amphiphile

(hydrophile et hydrophobe à la fois)

Lipoprotéines

Devenir des lipides transportés

Acides Gras Poly Insaturés => Prostaglandine; Prostacyclines; Leucotriènes => Rôle dans linflammation



Entièrement dégradables (CO_2 + H_2O)

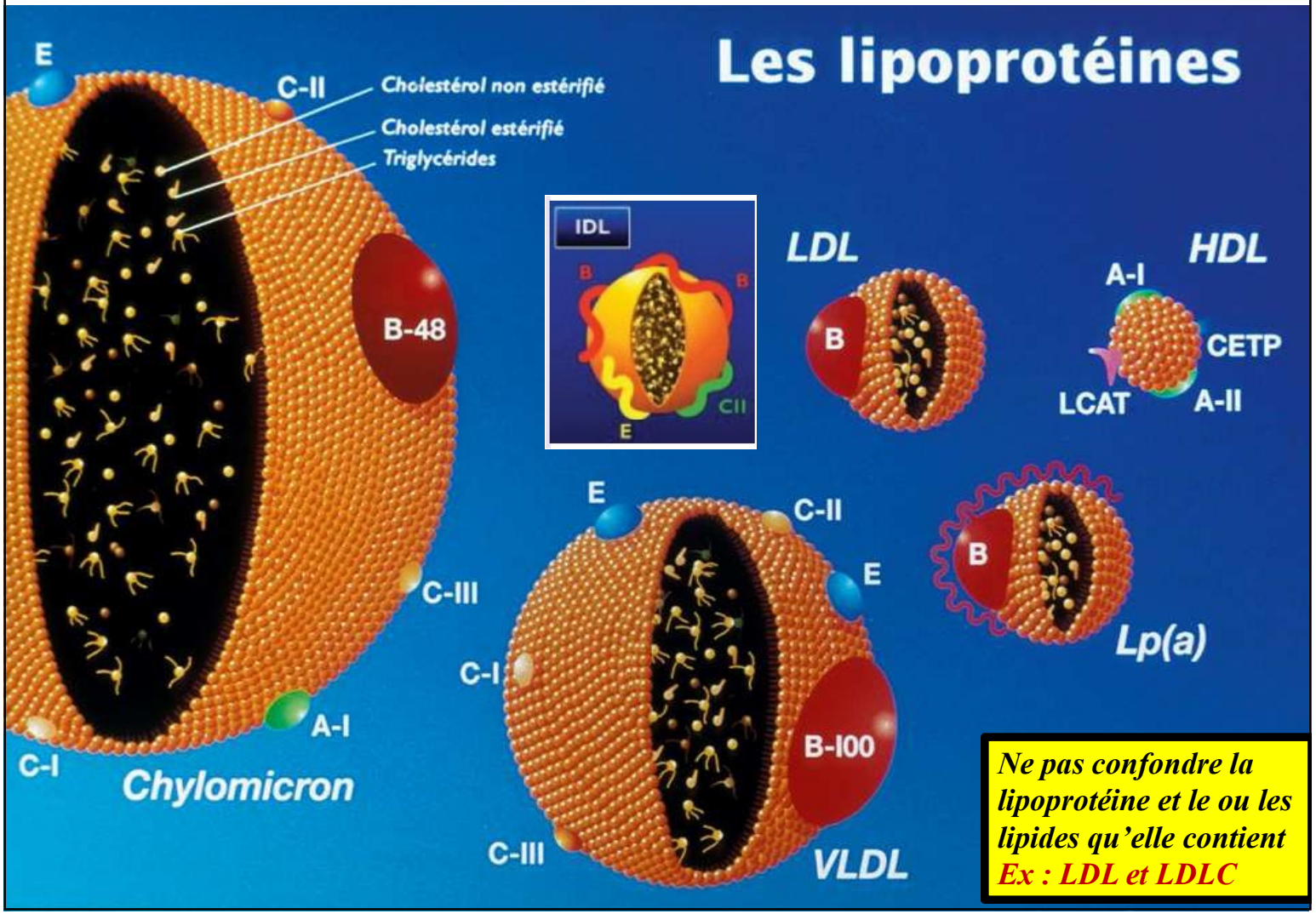
Non dégradable (acides biliaires)

Energie / Signaux
(stockage / consommation)
(messages intracellulaires)

Membranes
(renouvellement cellulaire)
10 mille milliard cellules

Signaux
(hormones)
(messages intracellulaires)

Les 6 classes de lipoprotéines plasmatiques



Ne pas confondre la lipoprotéine et le ou les lipides qu'elle contient
Ex : LDL et LDLC

	MOBILITE ELECTROPHORESE	TAILLE (micron)	COMPOSITION	APOPROTEINES
CHYLOMICRONS *TG EXOGÈNES*	ORIGINE *Si on n'est pas à jeun*	750 à 10 000	90% TG	2% apoproteines
			5% phospholipides	Apo AI AII
			3% cholest. et esters	AIV B48 (C et E)
VLDL *TG ENDGÈNES*	PRE-BETA	300 à 800	60% TG	5-10% apoproteines
			15% phospholipides	B 100
			20% cholestérol	C (E)
IDL ET REMNANTS	*Absence à l'électrophorèse*		50% TG	E, B
			50 cholestérol	
LDL	BETA	200 à 220	10% TG	22% apoproteines
			20-25% phospholipides	B 100
			70% cholest. et esters	
HDL	ALPHA	70 à 95	5% TG	45 à 50%
			25% phospholipides	Apo AI AII
			20% cholest. et esters	C (D,E)

Les récepteurs aux lipoprotéines à la surface des cellules:

1. **Récepteur des LDL (LDLR) ou récepteur B/E , qui lient les LDL par leur ApoB** ou **ApoE associée aux IDL et** remnants de **chylomicrons**. L'expression de ce récepteur est **ubiquitaire, mais a lieu** majoritairement dans le **foie .**

2. **Récepteur des remnants de chylomicrons et des VLDL = LRP** (LDL-receptor Related Protein) ou **récepteur E. Ils se lient préférentiellement** à l' **ApoE.**

3. **Le récepteur ABC-A1** : **Récepteur transmembranaire** permettant aux **HDL naissantes** de capter le cholestérol libre des cellules des **parois artérielles** et des **macrophages.**

4. **Scavenger receptor classe B de type I (SR-BI) : récepteur des HDL à** expression **essentiellement hépatique**. Il se **lie** à l' **ApoA1 des lipoprotéines HDL**.

5. **Récepteurs des LDL modifiées (Scavenger R)** sont des récepteurs **éboueurs** exprimés à la **surface des macrophages** : ils ont une **faible affinité pour** les **LDL natives** mais une **forte affinité** pour les **LDL modifiées (oxydées)** sans **rétrocontrôle négatif.:** Ils **continuent à capter** les LDL modifiées (oxydées) **même si leurs lysosomes sont déjà saturés de cholestérol..**

Les enzymes et protéines de transport/ transfert

Trois enzymes jouent un rôle central dans le **métabolisme des lipoprotéines** :

1. la **lipoprotéine lipase (LPL) localisée à la paroi vasculaire :** Elle hydrolyse les **TG** situés dans les **chylomicrons** et les **VLDL**. •

- **L'apo CII** est un cofacteur **activateur** de LPL. L'apo **CIII** est un **inhibiteur**.
- Les AG libérés par la LPL sont captés par les tissus utilisateurs **(muscle, tissu adipeux).**

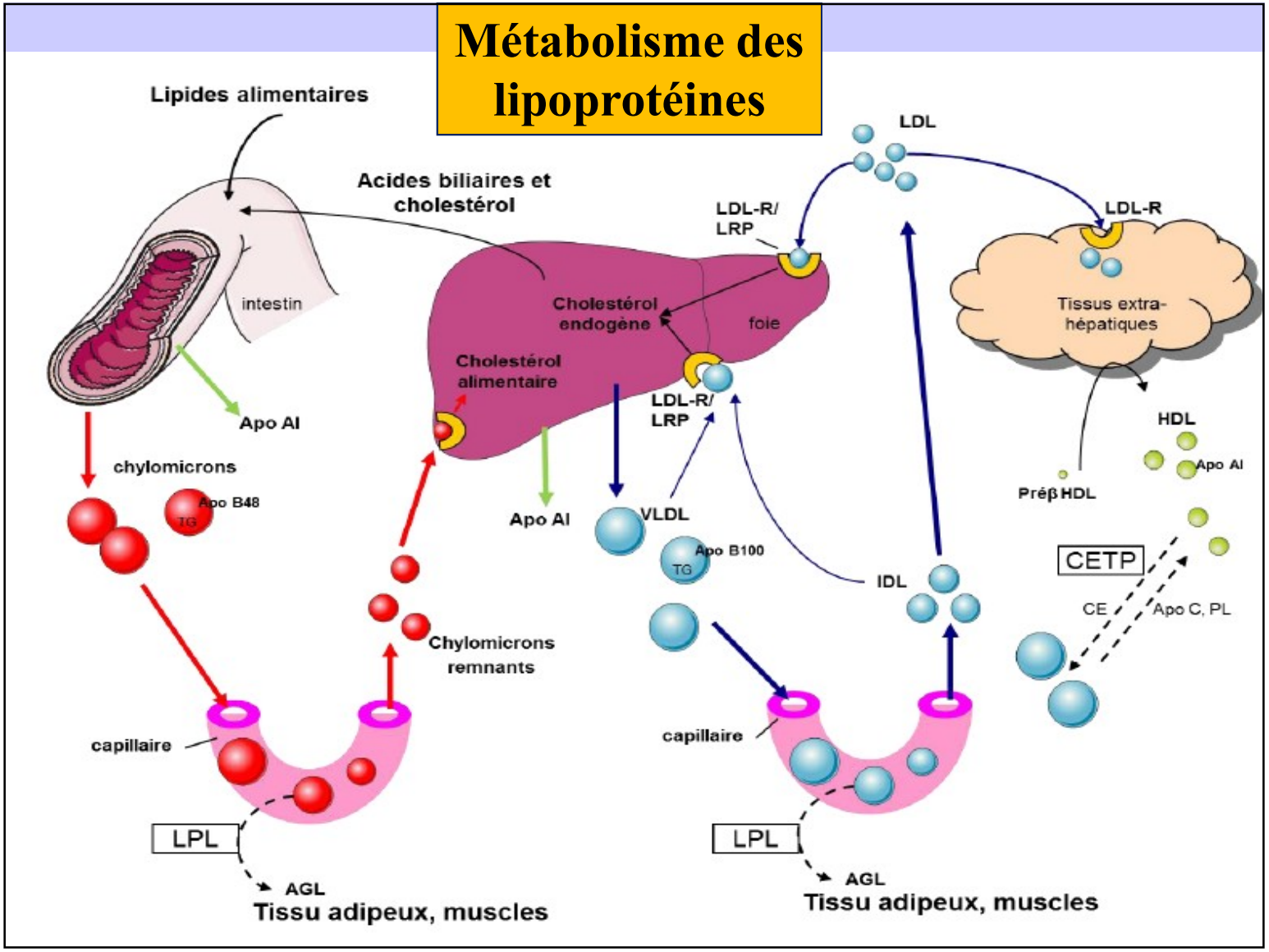
2. la **lipase hépatique (LH)** catalyse la même réaction que la LPL dans le foie**.**

3. la **lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) localisée à la surface des HDL, elle estérifie** le cholestérol libre dans le sang. Le cholestérol ester formé au cours de cette réaction est incorporé dans **le cœur** de la lipoprotéine.

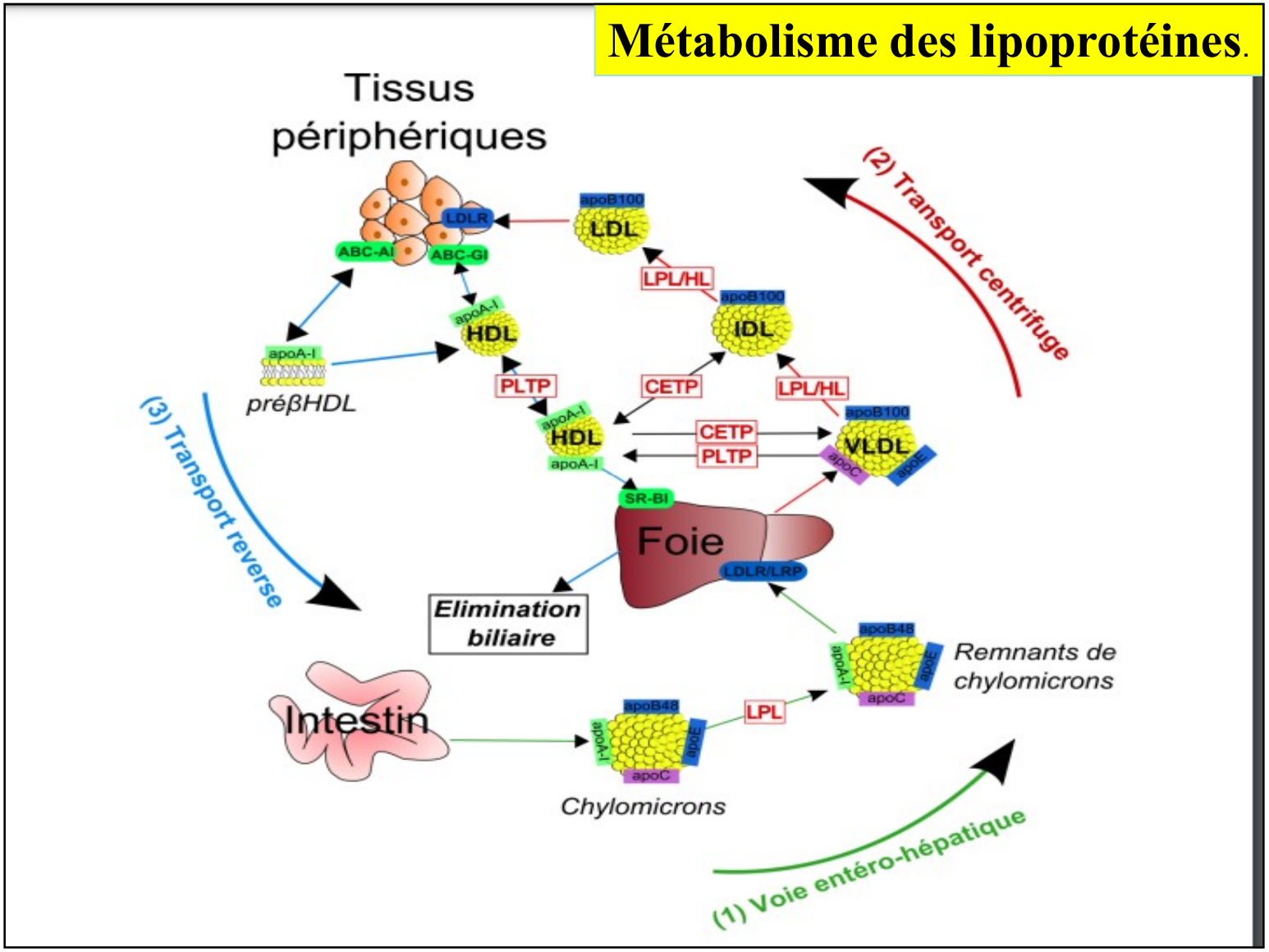
Les **2 protéines de transfert** essentielles au métabolisme des lipoprotéines (notamment au niveau **de** la voie inverse) sont :

1. - La **Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) :** Catalyse
   - D'une part le le transfert des molécules des **TG** des **VLDL vers HDL**
   - D'autre part le transfert, dans le sens inverse, des molécules de **cholestérol estérifié** des **HDL vers les VLDL*(si taux de VLDL élevé => sd LDL)***
2. - La **Phospho Lipid Transfer Protein (PLTP) :** Assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines.

Métabolisme des lipoprotéines



Métabolisme des lipoprotéines.



Un Bilan lipidique: Pourquoi ?

- **Les dyslipidémies sont anomalies du métabolisme des lipides**

- **Elles constituent un facteur de risque majeur des maladies cardiovasculaires (FRCV) notamment de la maladie coronaire.**

- **l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) permet de mettre en évidence des anomalies du métabolisme des lipides.**

- **Le bilan lipidique est la 1ére étape de la stratégie de prévention des maladies vasculaires (MCV).**

- **Sa réalisation permet** :
  - **D'évaluer** le niveau de **RCV** individuel d'un patient
  - D'instaurer des règles **hygiéno-diététiques et une thérapeutique : en fonction du taux du LDL cholestérol et ou des TG**
  - De s'assurer de **l'observance et l'efficacité du** TRT
  - **De motiver** les patients à propos des **règles hygiéno-diététiques .**

QUAND PRATIQUER UNE EAL ? (1 - Dépistage)

I. Dans le cadre du dépistage des FRCV :

- ❑ à partir de 40 ans chez l'homme
- ❑ à partir de 50 ans chez la femme ou après la ménopause

un **bilan lipidique de base** (en l'absence de FRCV) : trois paramètres

- **Aspect du sérum**
- **Taux de triglycérides (TG)**
- **Taux de cholestérol total (CT)**

➢ En cas de "**normalité**" , ne pas refaire avant **3 ans** sauf survenue d'une **pathologie** ou d'un **facteur de risque** **:** événement CV, modifications des habitudes alimentaires , surpoids, TRT (pilule ostroprogestatives), etc…

➢ Au-delà **de 80 ans**, la réalisation **systématique** d'un bilan lipidique de dépistage **n'est pas justifiée**.

QUAND PRATIQUER UNE EAL ? (2- Exploration)

II - L'exploratio d'une anomalie lipidique (EAL) est réalisée indépendamment de l'âge en cas de :

1. **Maladie cardiovasculaire (MCV) avérée**
2. **Hypertension artérielle**
3. **Diabète**
4. **Tabagisme actuel ou sevré depuis moins de trois ans ;**
5. **IMC ≥ 30 mg/kg² ou tour de taille > 94 cm chez l'H, > 80 cm chez la F**
6. **Maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique ;**
7. **Insuffisance rénale chronique modérée à sévère ;**
8. **Antécédent familial de Maladie Cardiovasculaire précoce :**
   - ***IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin,***
   - ***IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin***
9. **antécédent familial de dyslipidémie.**

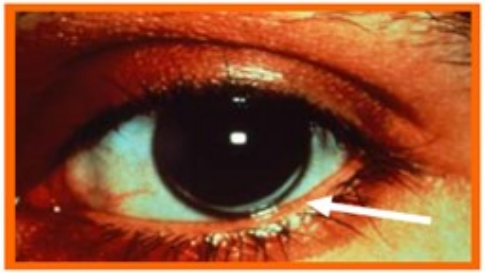
QUAND PRATIQUER UNE EAL ? (3-Signe d'appel)

III - Devant un signe d'appel : dépôts extravasculaires de cholestérol : Cas de l'Hypercholestérolémie Familiale

- Xanthômes tendineux,

Xanthélasma

Arc Cornéen



L'EXPLORATION D'UNE ANOMALIE LIPIDIQUE (EAL)

L'EAL comprend : 5 paramètres + 1

1. **Aspect du sérum *(fait partie intégrante du bilan lipidique)***
2. **Taux de triglycérides (TG)**
3. **Taux de cholestérol total (CT)**
4. **Taux de HDL cholestérol (HDLC)**
5. **Taux de LDL cholestérol (LDLC) : calculé ou dosé.**
6. ***Calcul du taux de cholestérol non HDL***

Ces tests doivent être réalisés simultanément (sur le même sérum)

- ***Si le bilan perturbé : refaire l'analyse 2 à 3 semaines***

L'EAL : PARAMÈTRES ET INTERPRÉTATION

- **Chez un patient, *sans facteur de risque*, le bilan lipidique est considéré comme normal si :**
  1. **CT < 2 g/l**
  2. **LDLc < 1,60 g/l**
  3. **TG < 1,5 g/l**
  4. **HDLc > 0,40 g/l (quelque soit le sexe)**

➢ **Les valeurs " normales " sont inconnues** = pas de seuil au-dessus duquel le risque apparaît : Il s'agit d'une **variation continue** du risque.

➢ Ce sont, comme pour la plupart des **FRCV**, **des valeurs seuils recommandées,** correspondant à un moindre risque CV

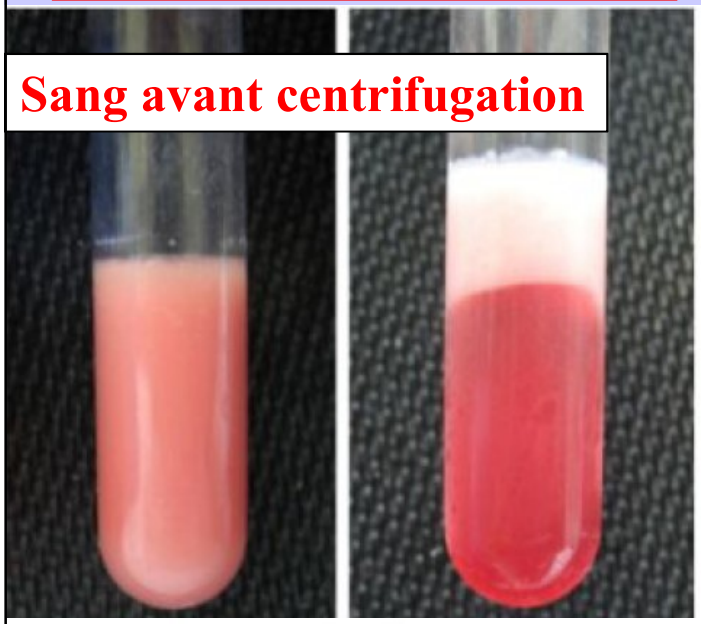
BILAN D'EFFICACITE

- Le bilan lipidique doit être contrôlé tous les 3 mois jusqu'à atteinte de l'objectif de LDLc cible à partir de laquelle des RHD et/ou trt est instauré.
- La valeur cible du LDLc à atteindre diffère d'une personne à une autre en fonction du niveau de risque de cette personne.
- Une fois cet objectif atteint, un contrôle annuel suffit.
- Par contre, après un syndrome coronarien aigu ou chez les patients à très haut risque, ce contrôle doit être plus rapproché (6 mois) pour pouvoir adapter rapidement le trt.
- Si l'objectif n'est pas atteint: modification du traitement et un autre bilan est réalisé 1 à 3 mois après.

INTERPRÉTATION DES PARAMÈTRES

1 - ASPECT DU SÉRUM

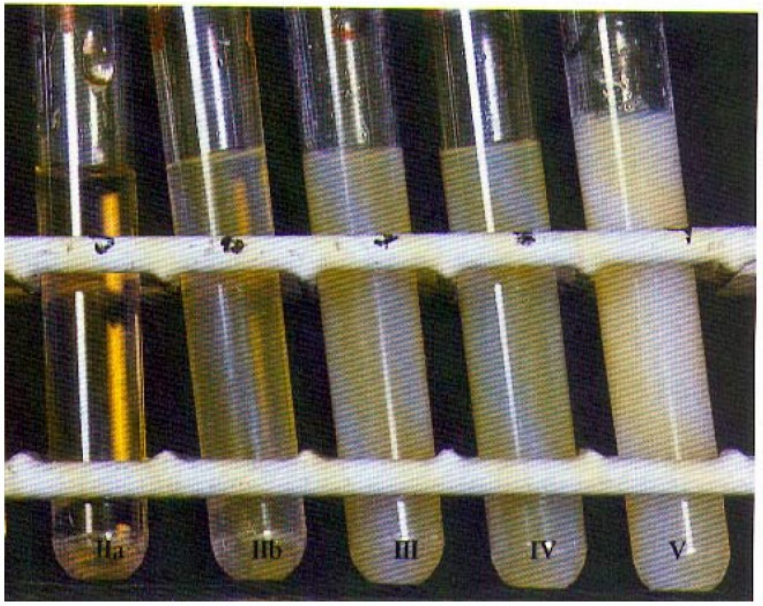
Sang avant centrifugation



A gauche : excès de VLDL
A droite : excès de chylomicrons

Aspect du Sérum (après centrifugation)

Clair, Opalescent, Trouble, Lactescent



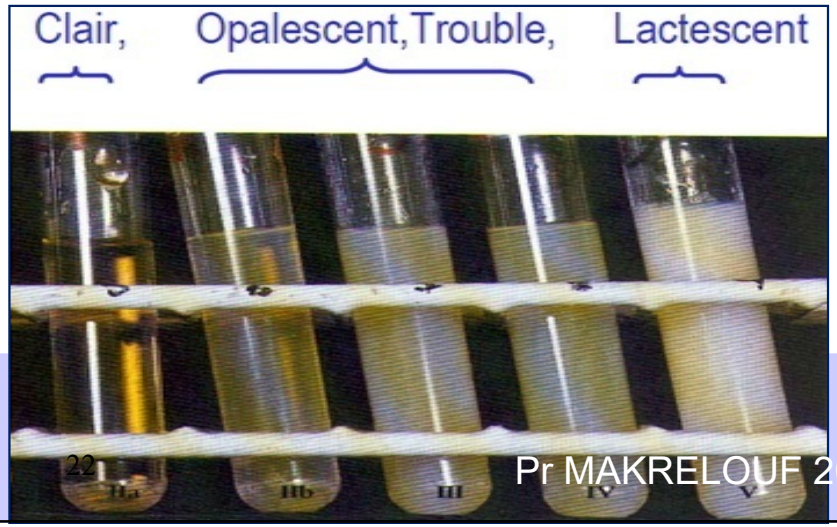
L'EAL : paramètres et interprétation

L'aspect du sérum doit toujours être interprété au regard du taux de TG.

1. Sa **limpidité** du sérum ne peut être associée à une **hypertriglycéridémie (>3g/l)** sauf en cas d'**hyperglycérolémie** : sérum clair + fausse HyperTG (déficit rare rare de la **glycérol kinase**),
2. **Sérum clair : Normal ou hypercholestérolémie pure**

✓ Sérum trouble
✓Sérum opalescent
✓Sérum lactescent

→ **Hypertriglycéridémie** → **Faire un Test de crémage**



Placer les sérums opalescent à +4°C pendant 24h:

sérum uniformément trouble → VLDL — **TG endogènes**

sérum uniformément trouble+ crémage → VLDL + chylomicrons

sérum limpide + crémage en surface → chylomicrons — **TG exogènes**

2 - Cholestérol Total

➢ Le paramètre **cholestérol total** est **la somme des fractions du cholestérol** contenues dans les **toutes lipoprotéines sériques** =

LDL + HDL+ VLDL + IDL + Lpa + (chylomicron).

➢Le principe de son dosage principe fait appel à une méthode enzymatique colorimétrique **(Réaction de Trinder)**

- ➢ **Valeurs de références : 1,50 à 2,2 g/l**
- ➢ **Niveau normal souhaitable ≤ 2 g/l**

• **Conservation** : Sérum ou plasma = 7 jours à TA ou 4°C, 3 mois entre -15 et -25°C

3 – TRIGLYCÉRIDES (TG)

La détermination des TG = la quantité des TG contenues dans les VLDL (TG endogènes) + **éventuellement,** la quantité des TG contenue dans les chyloμ (TG exogènes).

Le dosage est aussi basée sur le principe de Trinder (une méthode enzymatique, colorimétrique basée sur la **quantité du glycérol contenu dans les TG et libéré par la LPL contenu dans le réactif.**

- triglycérides $\xrightarrow{LPL}$ glycérol + acides gras
- glycérol + ATP $\xrightarrow{GK}$ glycérol-3-phosphate + ADP
- glycérol-3-phosphate + O_2 $\xrightarrow{GPO}$ dihydroxyacétone-phosphate + H_2O_2
- 2 H_2O_2 + 4-aminophénazone $\xrightarrow{POD}$ colorant quinoémine + 4 H_2O

Les triglycérides

***Interférence avec le glycérol libre*:**

- glycérol total du sérum = glycérol des TAG + glycérol libre
- Glycérol libre = 0,1 mmol/l
- Glycérol libre est ↗ dans les cas suivants :
  - Déficits congénitaux en glycérolkinase: + 10mmol/l
  - Troubles du rythme cardiaque et diabète: + 2-3 mmol/l
  - Traitement à l'héparine (LPL)
  - Traitement par glycérol, dérivés nitrés…
  - Certains états physiologiques comme le jeune
  - Le vin

→"fausses hypertriglycéridémies"

***Des** adaptations méthodologiques permettant la détermination du taux de glycérol libre, par l'emploi d'un réactif sans lipase (LPL). Le taux des TG « vrais » est calculée en retranchant la concentration de glycérol libre de celle des triglycérides « totaux ».*

Intérêt de l'aspect: discordance entre l'aspect limpide et le résultat de TG ↗

Intérêt du lipidogramme : pas d'augmentation des VLDL ou de pré ß lipoprotéines

→ dosage du glycérol libre

4 - Détermination de la concentration du LDL cholestérol (LDLc)

Le **LDLc** (modifié) est considéré comme la fraction **la plus athérogène** du cholestérol.

Deux méthodes sont utilisées :

- le calcul par la méthode de **Friedewald**
- ou par **dosage direct**.

Méthode directe:

- Les **HDL**, les **VLDL** et les **chylomicrons** sont hydrolysés de façon spécifique par un détergent.
- **Les particules de LDL demeurent intactes** et leur cholestérol est dosé par méthode colorimétrique enzymatique.

- **Valeurs de références : ≤ 1,60 g/l**
- **–Valeurs cibles: Selon les FRCV**
- **Conservation :Sérum ou plasma** = 7 j à 4°C, 30 j entre -60 et -80°C
- **Limites du dosage**: **surestimation** de C-LDL si **TG > 10 g/l**

- **Le LDLc : doit-être dosé ou calculé par la formule de Friedwald ?**

- **Quelles sont les limitations de la formule de Friedwald ?**

Le calcul est recommandé : FORMULE DE FRIEDWALD

LDLC = Cholestérol total (CT) – (HDLC + VLDLC)

VLDLC = TG/5 si TG en g/l (ou TG/2,2 TG en mmol/l)

- le cholestérol total et le HDLc sont dosés,
- Le taux de **VLDL** (g/l) est calculé en divisant le taux des **TG par 5** (ou divisé par 2,2 si l'unité en mmol/l)
- le calcul du taux du LDLc par la formule de FRIEDWALD n'est valable que si le taux des TG est inferieur à **3,5 g/l**.
- Si **TG ≥ 3,5g/l => le taux du LDLc est sous-stimé => *taux de LDLc faussement bas => la formule de Friedwald ne doit pas être utilisé***
  - Dosage du LDLc par **méthode directe**
  - Ou de **préférence** le **calcul** du **cholestérol non HDL** (Non-HDLc) : Le seuil du cholestérol non-HDL (valeur cible) est de **0,30 g/l** supérieur à à celui du **LDL (selon les nouvelles recommandations)**
  - **cholestérol non-HDLC = valeur cible du LDLC + 0,30g/l**

5 – Dosage du HDL cholestérol (HDLc)

L'**HDLc est considéré comme** fraction dite **non athérogène**, protectrice des **MCV.**

Méthodes directes: deux principes de dosage:

1. ***AC spécifique envers les lipoprotéines contenant de l'Apo B*** *(Chylomicrons, VLDL et LDL)*
2. ***Réactif masquant (sulfate de dextran)*** *(Chylomicrons, VLDL et LDL)*

Puis dosage enzymatique classique du Cholestérol qui correspond au HDLc

Valeurs de références: 0,4 à 0,8 g/l.

Valeur cibles : (Homme, Femme) **> 0,40 g/l**

➢ Conservation : Sérum ou plasma = 7 jours à 4°C, 30 j entre -60 et -80°C

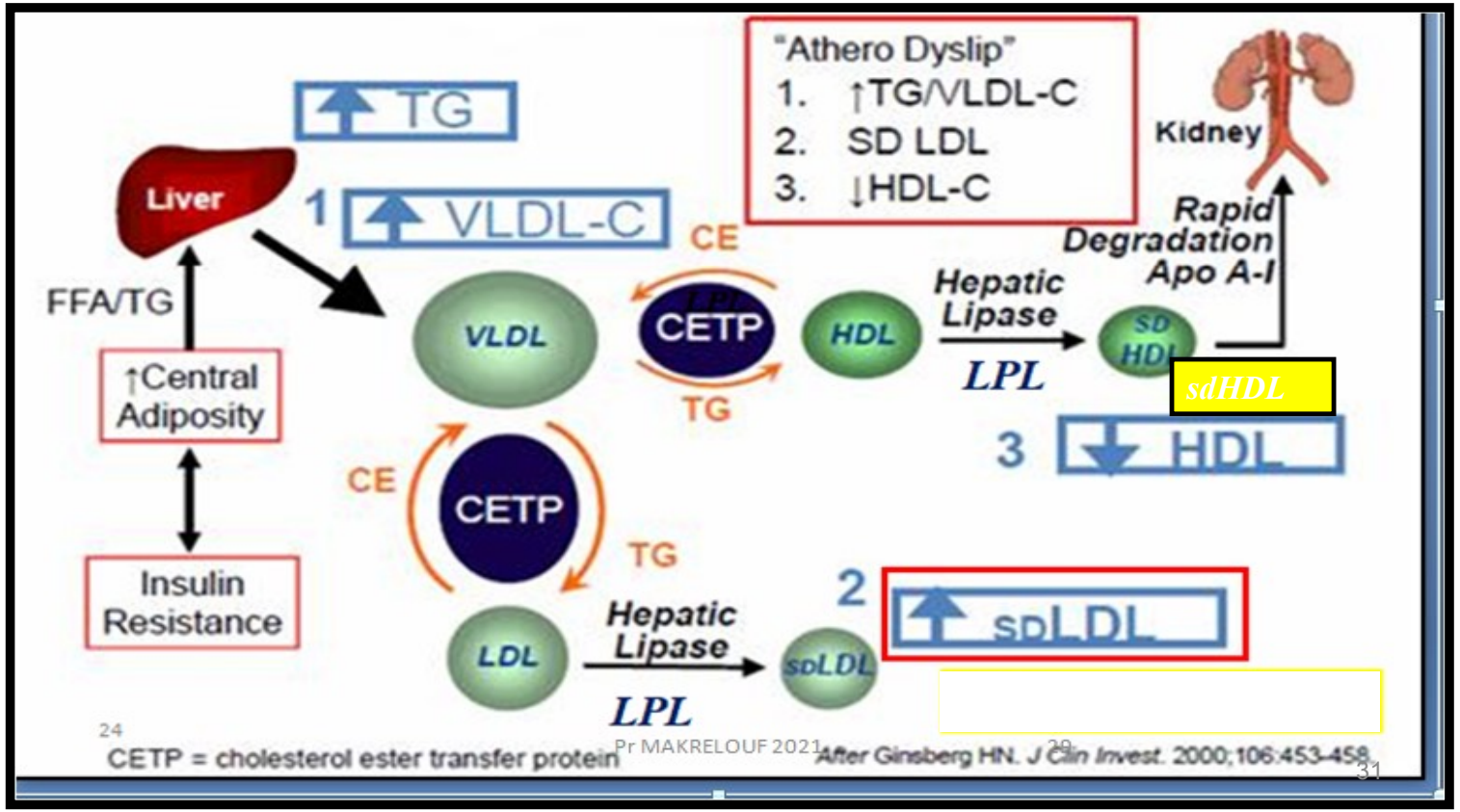
➢Un taux bas d'HDLc (< 0,40 g/l) est un FRCV

➢Un taux **élevé** (> 0,60 g/l) d'HDLc correspond à un moindre risque.

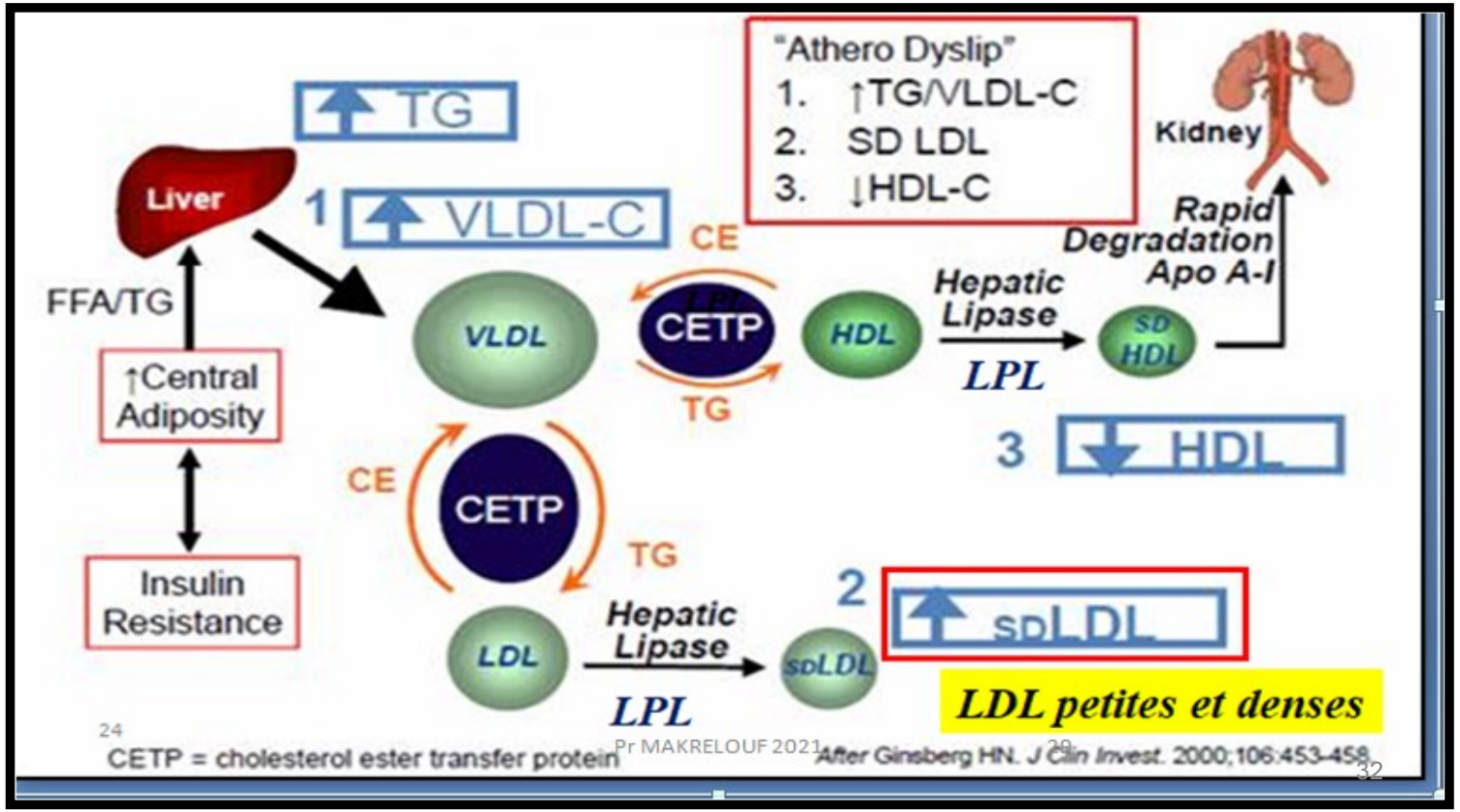
QUELLE EST LA RELATION ENTRE LE HDLC ET LE TAUX DE TG ?

L'HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE EST ASSOCIÉE À hypoHDLémie

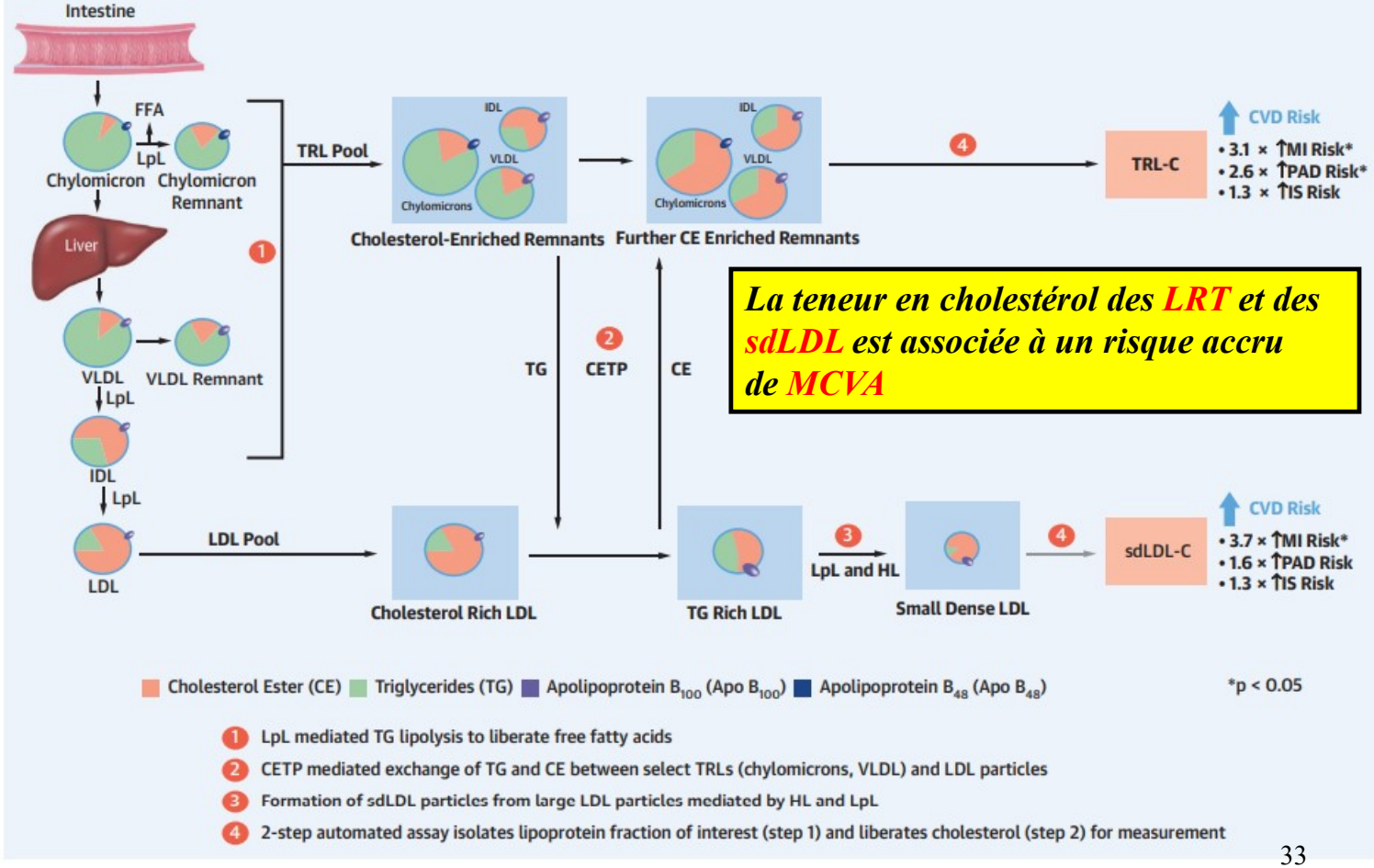
Si les taux de **TG sont élevés,**=> les taux de **VLDL riches en TG** sont aussi élevés. => **activation de CETP** => transfert desTG des VLDL vers les HDL en échange de molécules de CE des HDL vers les VLDL => des **VLDL enrichies en cholestérol (athérogènes) .**
Les **TG des HDL** (appauvris partiellement de leur CE) sont alors **hydrolysés** par La LPL et LH => des **HDL petites et denses** (sdHDL) **éliminées par le rein** => **H y p o H D L é m i é**



Si les taux de TG sont élevés => les taux de VLDL riches en TG sont élevés. Ilse produit alors un transfert desTG des VLDL vers les LDL en échange de molécules de cholestérol échangées des LDL vers les VLDL => **des VLDL enrichi hies en cholestérol** => **VLDL athérogènes**
Les TG des LDL (appauvris partiellement de leur cholestérol) sont alors hydrolysés à leur tour. Ce qui rend celles-ci **petites et denses (sdLDL)** qui s'oxyder et capté par les macrophages



Teneur en cholestérol des lipoprotéines riches en TG (LRT) et Lipoprotéine de petite densité (sdLDL)



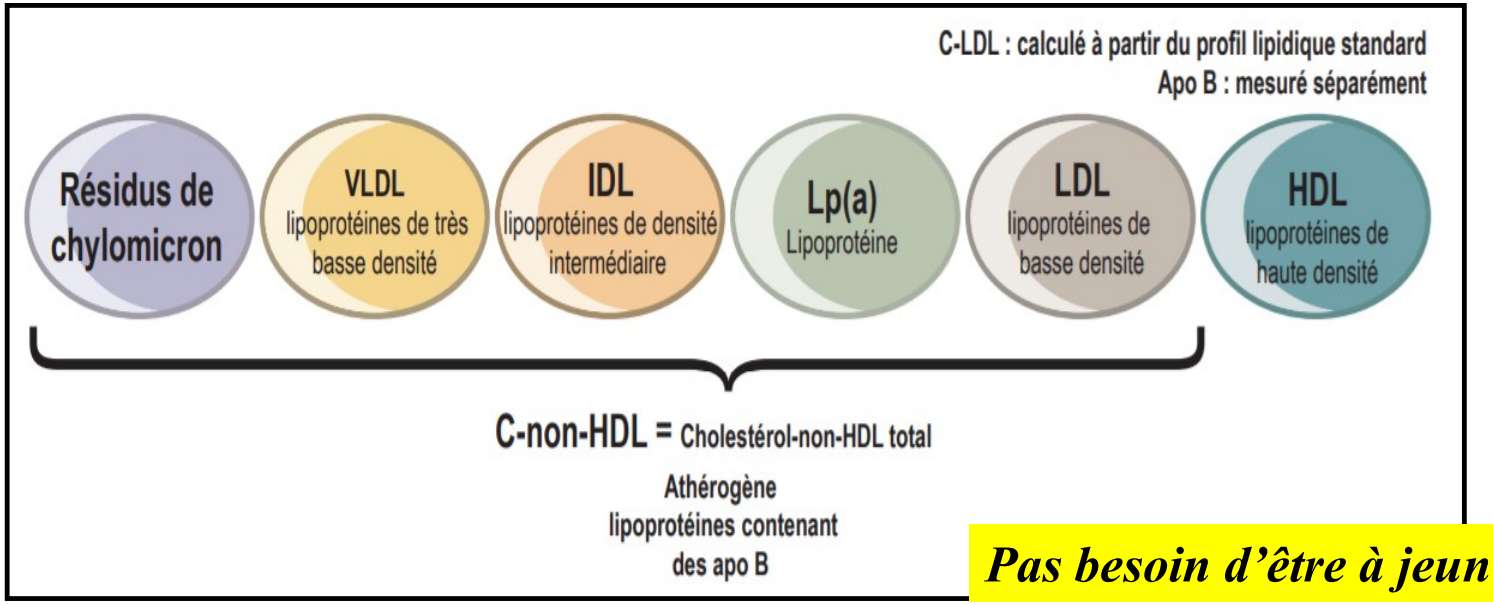
Duran, E.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(17):2122-35.

1 - Non-HDL-cholestérol (Non-HDLC)

➢**L'utilisation du paramètre non-HDL-cholestérol (non-HDL-C), a été proposé pour évaluer l'ensemble des lipoprotéines athérogènes .**

➢**Le non-HDLC correspond au cholestérol de toutes les particules athérogènes telles que les VLDL, les IDL, les LDL et Lp(a =>**

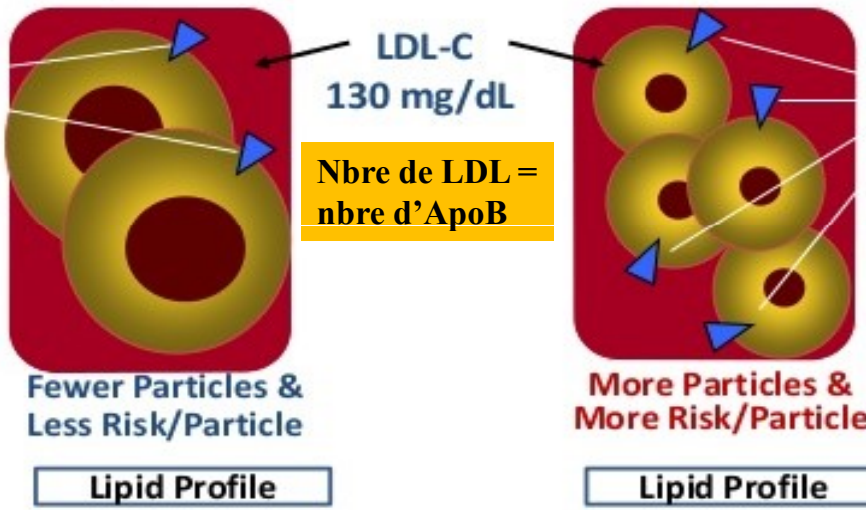
➢ **Non-HDLC = CT– HDLC**



Pas besoin d'être à jeun

LE TAUX LDLC N'EST PAS BON MARQUEUR FIABLE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE EN CAS D'HYPERTRIGLYCERIDEMIE.

Same LDL-C Levels, Different Cardiovascular Risk.



TC	198 mg/dL	TC	210 mg/dL
LDL-C	130 mg/dL	LDL-C	130 mg/dL
TG	90 mg/dL	TG	250 mg/dL
HDL-C	50 mg/dL	HDL-C	30 mg/dL
Non–HDL-C	148 mg/dL	Non–HDL-C	180 mg/dL

Non-HDLC Normal

Non-HDLC élevé

Otvos JD, et al. *Am J Cardiol*. 2002;90:22i-29i.

8 – DOSAGES DES PARAMÈTRES SPÉCIALISÉES

Y a - t - il un intérêt à doser les apo A1 et B100 et la Lp(a)?

1. **Apo A1 :** est la principale apolipoprotéine des lipoprotéines de densité élevée (**HDL**) qui sont **antiathérogènes.**

- Son taux évolue parallèlement à celui du HDLc

- Sa ↓ est liée à une ↑ du RCV.

- Quand le dosage du HDLc est < 0,30g/L : le dosage de l'apo A1 permet de confirmer des valeurs basses de l'HDLc.

- VR : 1,2-2,2 g/L pour la femme et 1,10-2,00 H/L pour l'homme.

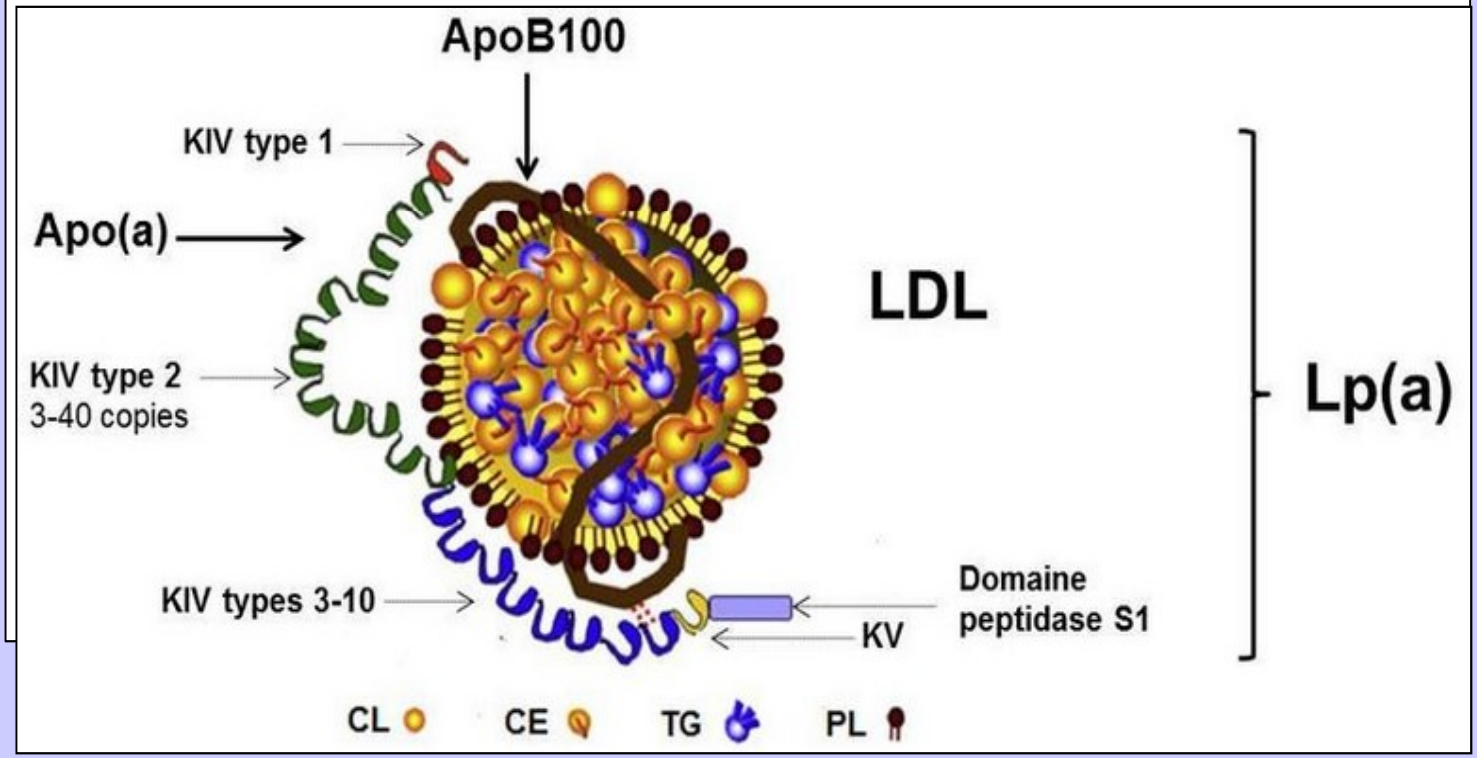
2. **Apo B 100 :** est contenue dans les LDL dans la Lpa (**plus de 90% des apo des LDL**) dans les VLDL qui sont **athérogènes.**

- **il existe une corrélation positive entre les taux de LDLc et d'apoB-100**
- **Marqueur le plus prédictif d'événements cardiovasculaires .**
- **Son dosage peut être indiqué lorsque le taux des TG est > 3,5 g/L.**
- **VR : 0,55-1,25 g/L pour la femme et 0,55-1,35 g/L pour l'homme.**

Le dosage des ApoA1 et B100 est aussi indiqué dans les rares cas de dyslipidémies complexes ou génétiques

c. Lp(a) :

- Lp (a) est l'assemblage d'une particule LDL sur laquelle est fixée, par un pont disulfure à l'apoB100, une molécule d'apolipoprotéine (a)
- Forte analogie structurale avec le plasminogène : athérogène et thrombogène : marqueur additionnel de RCV (≥ 0,50g/l) (VR : ≤ 0,30 g/l).



- **Lp(a)** n'est pas considérée comme une cible de traitement
- Son taux est génétiquement déterminé : Ne pas répéter le dosage plus de 2 fois.
- l'hypercholésterolémie familiale « HF » s'accompagne souvent de concentrations élevées de Lp(a*)*
- Un taux élevé de Lp(a) peut expliquer une apparente résistance aux statines (hypocholestérolémiants)
- Il s'agit d'une « pseudo-résistance » car ce trt n'a aucun effet sur le cholestérol transporté par les Lp(a).
- ***[LDLc vrai] ou [LDLc sensible aux statines) = [LDLc mesuré] – [C-Lp(a)]***

Les rapports d'atherogénicité ont-il un intérêt en pratique clinique?

9 - LES RAPPORTS (INDEX) D'ATHÉROGÉNICITÉ

Les rapports CT / HDL ou LDL / HDL ou *Apo B / Apo A > 1* constituent un **indice d'athérogénicité** révélateur du **risque artériel** et surtout **coronarien.**

- **Si le rapport :**
  - **CT / HDL est > 5 *pour les hommes et > 4,5 pour les femmes***
  - **LDL / HDL > 3,5 *et > 3,2 pour les femmes***
  - ***Apo B / Apo A > 1***

le risque athérogène est statistiquement plus important.

Ces rapport sont plutôt valables pour les **études épidémiologiques** portant sur un grand nombre de sujets et **n'ont pas d'intérêt sur le plan individuel.**

Quelles sont les règles à observer lors de la réalisation d'un bilan lipidique ?

La validité du bilan lipidique dépend de quelques règles

1. **Sérum** +++ : prélever sur un tube sec : les anticoagulants **sous - estiment** le dosage des lipides (**le CT++ jusqu'à 20%**)
2. **Jeûne de 12 h** : pas pour tous les paramètres, ***remis en cause ?***
3. A distance **d'une grossesse**, **3 mois après accouchement** *(augmentation physiologique du taux du cholestérol et des TG)*
4. **2 à 3 mois** après un processus infectieux, chirurgical, ***sauf en cas d'IDM (nouvelle recommandation)***.
5. **Certains médicaments** peuvent modifier les concentrations sériques des lipides : **anticonvulsivants, œstroprogestatifs et hypolipémiants .**
6. Des taux élevés en **Vit C** (agent réducteur) et en bilirubine (entraine) entraînent une **sous-estimation** de la concentration en CT : **compétition** avec le substrat **chromogénique** lors de la réaction de peroxydation.
7. Des concentrations importantes en **Hb (hémolyse)** entraînent une **surestimation** de la concentration en CT par **interférence colorimétrique**.
8. **Importance des renseignements cliniques : Fiche de renseignements+++**

- **Doit-on être à jeun pour faire un bilan lipidique ?**

BILAN LIPIDIQUE ET JEÛNE

l'étude canadienne de Davender Sidhu et coll (*Med. 2012*) destinée à montrer que **l'EAL** pouvait être effectuée **si le patient n'est pas à jeun** :

- **200 900** sujets ont été prélevés pour un **bilan lipidique**.
- Les profils lipidiques répartis en **tranches horaires** (1ère - 16ème heure **p**ost **p**randiale)
- Les niveaux de **CT et HDLc varient très peu**.
- les plus **grandes amplitudes** TG et du LDL-C, sont :
  - **TG = 1,5** en post prandial versus **1,20** g/L à jeun ;
  - **LDLc = 1,0** en post prandial *vs* **0,89**g/L à jeun.
- Ces **faibles différences,** permettent, de conclure que le bilan lipidique n'a **plus de raison d'être effectué à jeun** : **cela facilitera mieux le dépistage, le Dg et la surveillance du TRT.**

- **La question du bien-fondé du jeûne se pose à d'autres titres : les taux de lipides à jeun ne sont peut-être pas les plus prédictifs du RCV.**
- **Selon de récents travaux, le taux de TG 4h après le repas est le plus fort facteur prédictif du risque d'événements CV.**
- ***Cependant, certaines sociétés savantes recommandent toujours le jeûne.***

- **Quelle est la place de l'éléctrophorése des lipoprotéines ?**

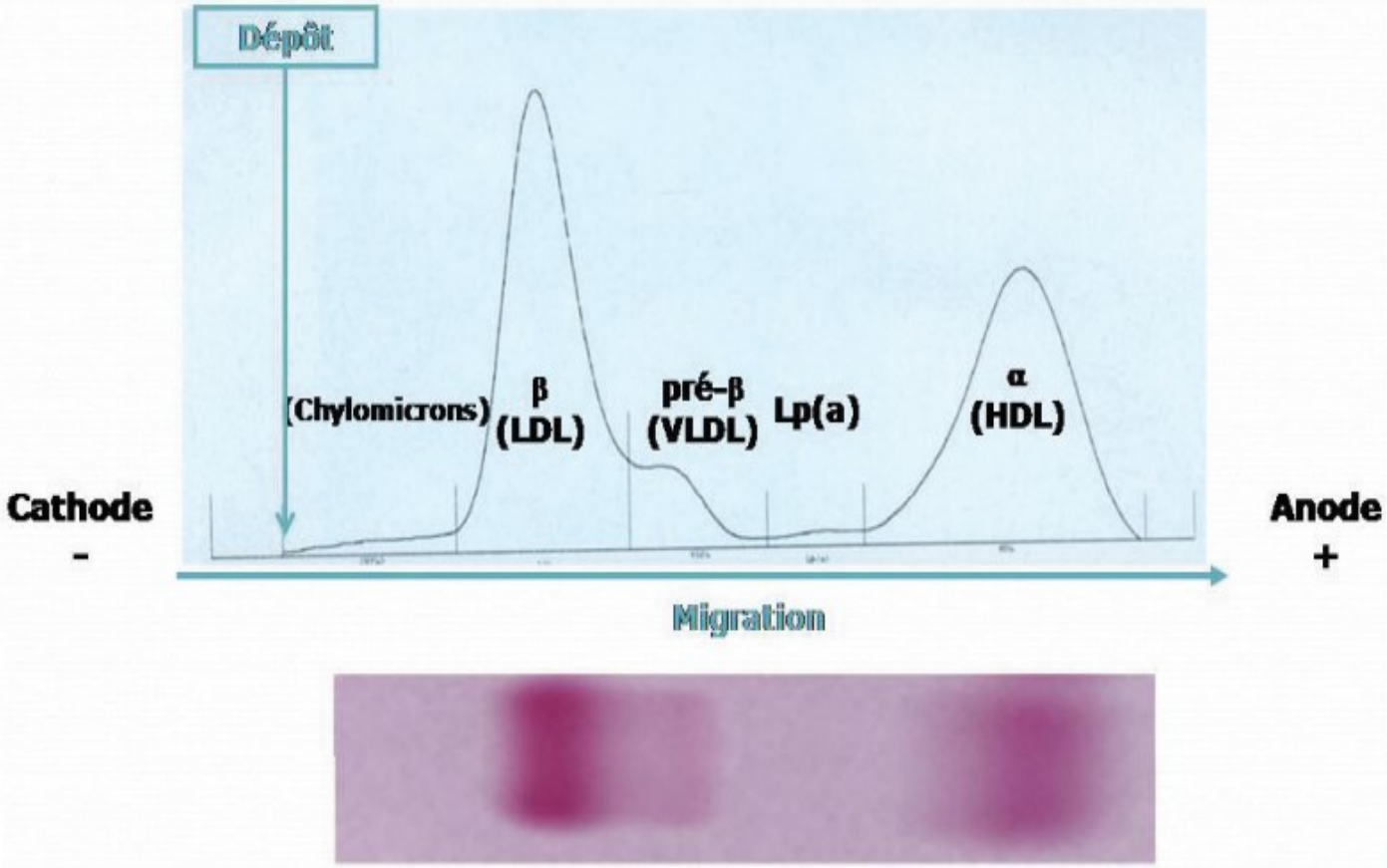
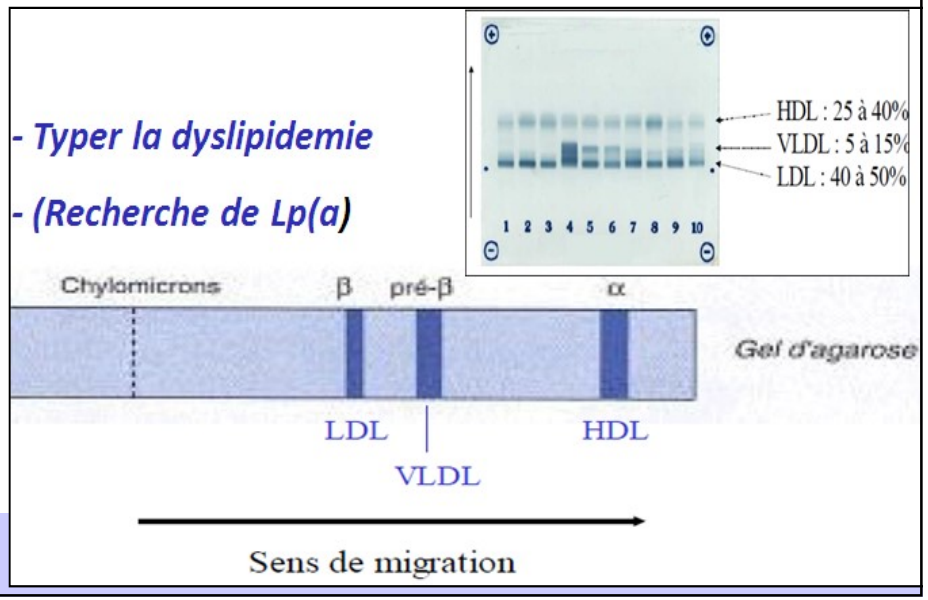


Figure - Lipoprotéinogramme d'un sujet normolipidémique obtenu après électrophorèse du sérum dans un gel d'agarose et coloration par le *Fat Red*.

Electrophorèse des lipoprotéines : Lipidogramme

- Peu indiqué et devrait se limiter aux EAL **d'interprétation délicate : 3 situations en pratique :**
  1. **En cas d'hypertriglycéridémies : chylomicrons et/ou VLDL) (I, V, IV)**
  2. En cas de **dyslipidémie mixte** : **type IIb (↑ concomitante de CT et de TG)** ou **type III (↑ des IDL)**
  3. En cas de présence de **lipoprotéines anormales (type LpX, Lpa).**

Le lipidogramme n'a de sens que lorsqu'il est couplé bilan lipidique



Classification des dyslipoprotéinémies familiales selon Fredrickson et Lees

Le **Lipidogramme** est à la base de la **classification internationale** de Fredrickson.

Il permet une analyse **qualitative et pseudo-quantitative** des lipoprotéines.

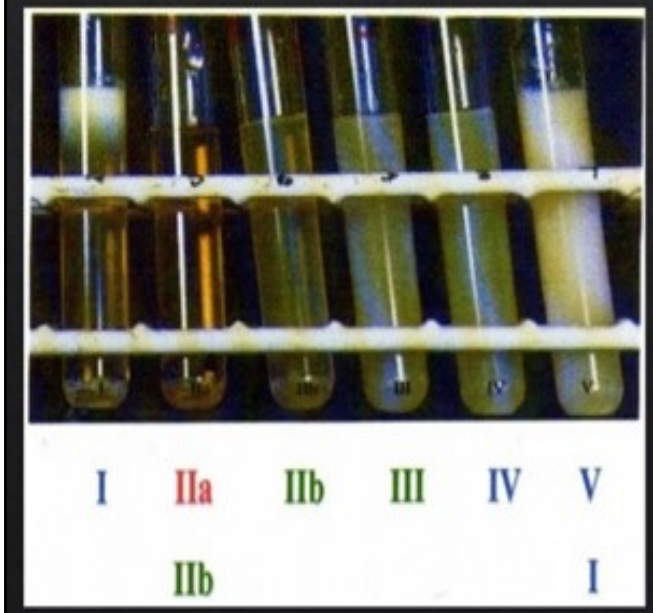
Type de dyslipidémie	Aspect du sérum (à jeun) Concentrations sériques de CT et TG	Fraction lipoprotéinique augmentée
I (hypertriglycéridémie exogène)	Lactescent (crémage) CT : N ou ↑ TG : ↑↑↑	Chylomicrons
IIa (hypercholestérolémie essentielle)	Clair CT : ↑↑↑ TG : N	LDL
IIb (hyperlipidémie mixte ou combinée)	Opalescent CT : ↑↑ TG : ↑↑	LDL et VLDL
III (dysbetalipoprotéinémie)	Opalescent CT : ↑↑ TG : ↑↑	IDL
IV (hypertriglycéridémie endogène)	Opalescent CT : N ou ↑ TG : ↑↑	VLDL
V (hypertriglycéridémie mixte)	Opalescent à lactescent CT : N ou ↑ TG : ↑↑↑	Chylomicrons et VLDL

Seul le lipidogramme fera la différence

CLASSIFICATIONS DES HYPERLIPOPROTÉINÉMIES

➢ **Selon Fredrickson** (en 1969) : **6 phénotypes** : aspect du sérum, lipidogramme ou ultracentrifugation, taux (CT, TG)

➢ Selon **De Gennes** : aspect du sérum



Classe	Type	Sérum	Lipoprotéines	Lipides
Hypercholestérolémies pures	IIa	limpide	↑ LDL	CT/TG >2,5
Hypertriglycéridémies	I	Lactescent, Crémage >48h	↑ Chylomicrons	
	IV	Opalescent	↑ VLDL	CT/TG <0,4
	V	Lactescent	↑ VLDL, ↑ Chylomicrons	
Hyperlipidémies	IIb	Limpide Opalescent	↑ LDL, ↑ VLDL	CT/TG <2,5
Mixtes	III	Opalescent	↑ IDL	CT/TG = 1

les types IIa, IIb et IV représentent la grande majorité des dyslipidémies rencontrées en clinique

Il faut d'abord éliminer une dyslipidémie secondaire

Le dosage de certains paramètres biochimiques est indiqué pour faire la différence entre les deux formes : la forme primaire (d'origine génétique) et la forme secondaire à certaines pathologies :

- **Dosage Glycémie; mesure des enzymes hépatiques; Dosage de la créatininémie; Dosage de la TSHus;**
- **vérifier si prise médicamenteuse**

Compte-tenu de la **fréquence** des dyslipidémies secondaires :

- elles doivent être **systématiquement** évoquées en premier devant toute **dyslipidémie**.
- Leur **TRT est étiologique** : trt de la pathologie qui est à l'origine de la dyslipidémie en premier lieu.
- Peuvent **dissimuler une origine primaire**

Hyperlipidémies secondaires

- **avec hypercholestérolémie prépondérante**

-hypothyroïdie (TSH us)

-cholestase (gamma GT, phosphatases alcalines)

- **avec HTG prépondérante**

-diabète de type 2 (glycémie à jeun systématique)

-obésité abdominale (IMC, tour de taille) -syndrome néphrotique (bandelette +/- protéinurie)

-insuffisance rénale (créatininémie)

Hyperlipidémies iatrogènes (interrogatoire)

-corticoïdes

-contraception oestro-progestative

-diurétiques thiazidiques

-bêta bloquants non cardio-sélectifs

-rétinoïdes (isotrétinoïne)

-immunosuppresseurs (cyclosporine, tacrolimus)

-antirétroviraux

-antipsychotiques de 2ème génération

DYSLIPOPROTEINEMIES PRIMITIVES

- Défauts **génétiques** touchant le métabolisme des lipoprotéines
  - Défauts **monogéniques**
  - ou **polygéniques** ++++
- Addition de facteurs nutritionnels: régime hypercalorique, désordres métaboliques (obésité, diabète, etc).

- **Hypercholestérolémies primaires**
- **Hypertriglycéridémies primaires**
- **Hyperlipidémies mixtes**
- **Déficits génétiques en APO A1**
- **Déficits génétiques en APO B**

➢ **les types IIa, IIb et IV représentent la grande majorité des dyslipidémies rencontrées en clinique**

Exemple de l'hypercholestérolémie familiale monogénique (HF)

- Anomalie génétique à transmission AD, en rapport avec des mutations de l'un des trois gènes :
  - **Gène** du **LDLR (recepteur LDL)** ,
  - **Gène de l'apoprotéine B 100 (APOB 100)**
  - **Gène de la protéine PCSK9 (P**roprotéine **C**onvertase **S**ubtilisine/**K**exine de type **9**)
- Maladie héréditaire la plus fréquente au monde : **14 à 34 M**
- La mutation **l'apoB100** est la **moins sévére**
- Le risque de **MCV X 13** et le **risque d'IDM prématuré est X 20** chez les sujets non traités
- **Cette maladie est méconnue : 90% des patients ne sont pas dépistés et donc non traités.**
- ***Remarque : Il existe une forme polygénique de l'HF dont le RCV est moindre comparativemenr à la forme monogénique***

EXEMPLES DE DYSLIPIDÉMIES PRIMITIVES

L'hypercholestérolémie familiale monogénique (HF)

Anomalie génétique à transmission AD, en rapport avec des mutations de l'un des trois gènes :

- **Gène** du **LDLR (recepteur LDL)** ,
- **Gène de l'apoprotéine B 100 (APOB 100)**
- **Gène de la protéine PCSK9 (P**roprotéine **C**onvertase **S**ubtilisine/**K**exine de type **9)**

- Maladie héréditaire la plus fréquente au monde : **14 à 34 M**
- La mutation **l'apoB100** est la **moins sévére**
- Le risque de **MCV X 13** et le **risque d'IDM prématuré est X 20** chez les sujets non traités
- **Cette maladie est méconnue : 90% des patients ne sont pas dépistés et donc non traités.**
- ***Remarque : Il existe une forme polygénique de l'HF dont le RCV est moindre comparativemenr à la forme monogénique***

Il existe deux formes d'HF :

- **La forme hétérozygote (heFH):**
  - Mutation d'un seul allèle : **LDLc > 1,90g/l** chez l'adulte et **>1,60g/l** chez l'enfant
  - **CT** : **3,50-5,50 g/l**
  - **LDLc : 2-4g/l**
  - **Les patients développent une maladie coronaire (IDM) avant l'âge de 55ans les hommes et 60 ans chez et les femmes sans traitement**
- **La forme homozygote (hoFH) : très rare 1/1000.000**
  - **Mutation de 2 allèles** : **LDLc > 5g/l.**
  - **CT : 6,50-10 g/l**
  - **LDLc > 6g/l**
  - **Les patients développent une maladie coronaire précocement avec un risque de décès avant l'âge de 20 ans sans traitement**
- **HF → Situation à haut risque cardiovasculaire**

AUTRES EXEMPLES DE DYSLIPIDÉMIES PRIMITIVES

1. Maladie de Tangier

➢ Maladie génétique rare , autosomale récessive (AR) , due à une déficience du gène d'ABCA1, responsable du transfert du cholestérol sur les HDL naissantes

➢ Elle se traduit par une quasi-absence d'HDL et d'Apo A1 dans le sang et par des dépôts tissulaires de cholestérol (les amygdales qui deviennent orange**)** => **RCV élevé**.

2. Déficience en Apo A1

La déficience en Apo A1 peut être due à la délétion complète du cluster génétique Apo A1/Apo C3/Apo A4 entraînant une **très basse concentration en HDL** associée à des atteintes **coronaires graves et précoces.**

3. Déficience en LCAT et maladie des yeux de poissons

➢ Elle est caractérisée par un déficit de l'estérification du cholestérol plasmatique. **=>** taux de HDL effondré ainsi que l'existence d'opacités cornéennes dues à des dépôts de cholestérol dans la cornée (deficit Alpha – LCAT).

➢ Elle comprend une hyperTG, une anémie hémolytique et une protéinurie.

4. Déficience en CETP

➢ Mutations AR dans le gène de **CETP => ** une élevation d'HDLc dans le plasma.

➢ Elle est associée à la longévité à cause de l'effet anti-athérogénique. de l'HDLc .

➢Mais une trop forte concentration d'HDLc entraîne une **baisse du transport reverse** et donc augmentait les **risques cardiovasculaires**.

Tangier Disease

Les amygdales deviennent orange = signe pathognomonique

Déficit Alpha – LCAT = opacités cornéennes dues à des dépôts de cholestérol dans la cornée

QUE FAIRE DEVANT UNE DYSLIPIDÉMIE ?

Prise En Charge Du Patient Dyslipidémique Selon Les Recommandations Internationales

- La prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique intègre la correction de l'ensemble des FRCV.
- La stratégie thérapeutique varie en fonction du RCV et de la concentration en LDLC.
- Elle est fondée sur l'abaissement des concentrations sériques de LDLC (en fonction de la catégorie du risque) qui est l' indicateur d'efficacité thérapeutique .
- Les mesures hygiéno-diététiques sont un élément capital dans la prise en charge de ces patients, avec un bénéfice clinique indépendant de l'abaissement des LDL.

ATHEROGÉNÈSE

DÉFINITION : **C’est le processus de formation des athéromes, des dépôts de lipoprotéines sur les parois des artères .**

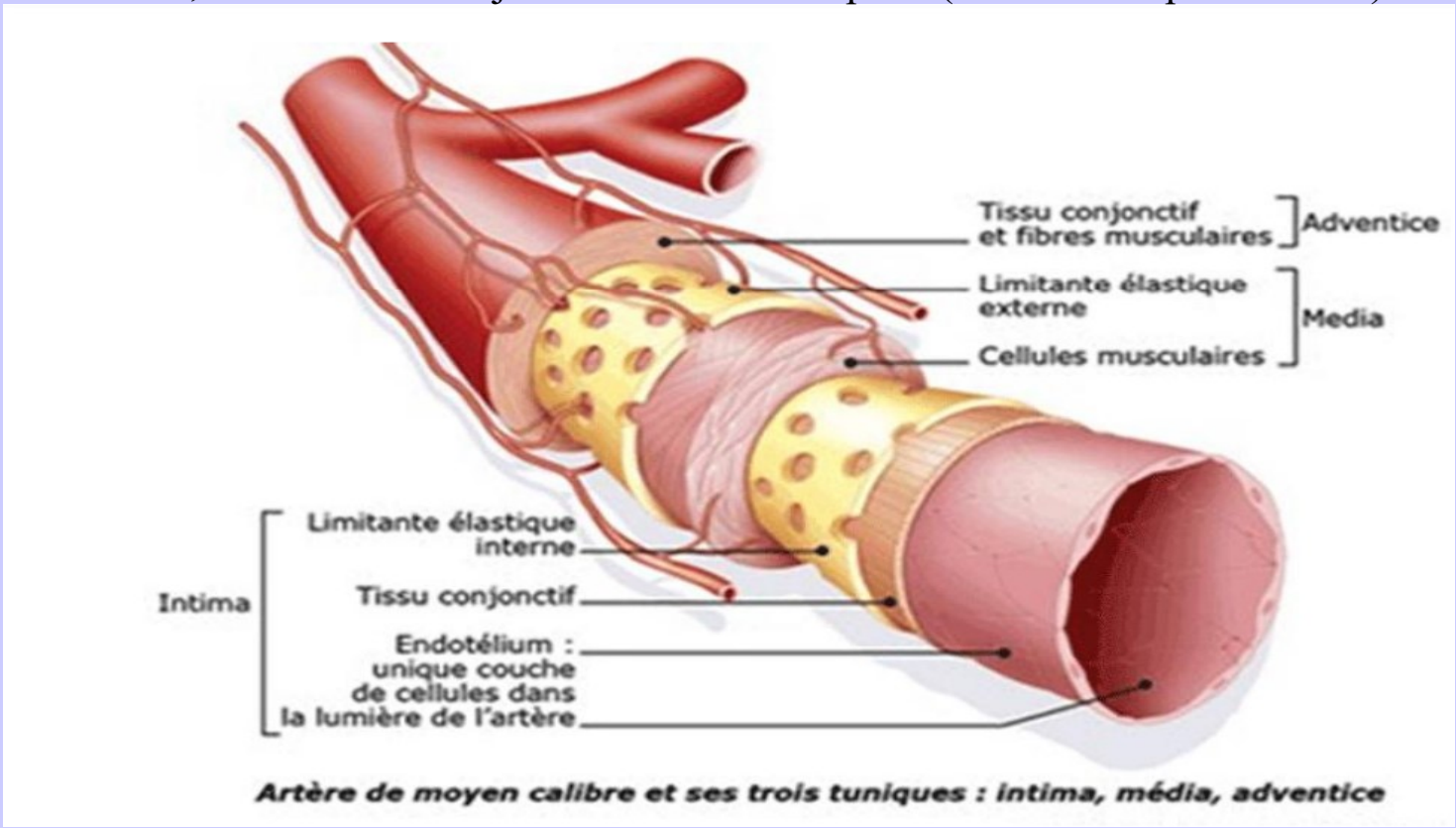
Athérome = Athérosclérose

La structure de la paroi artérielle :

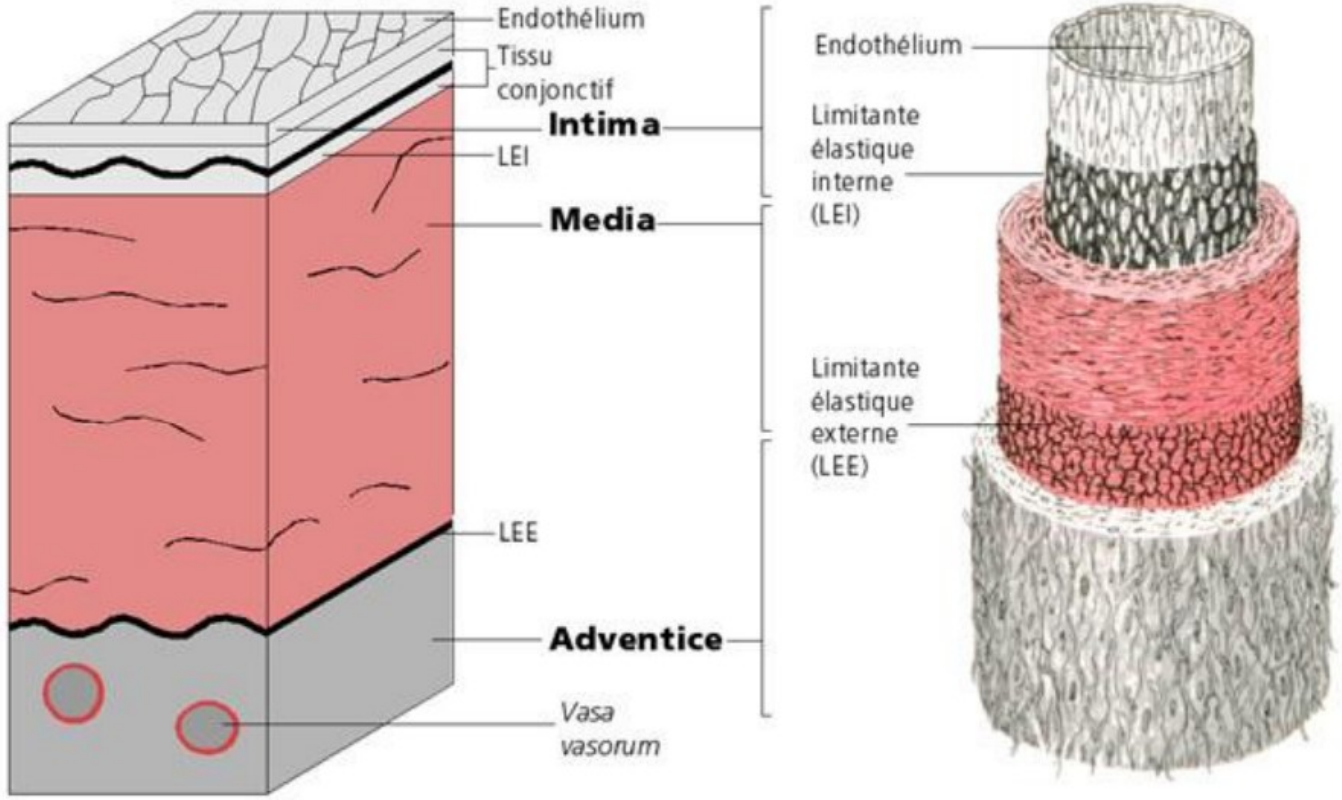
l'intima; une mono-couche formée de cellules endothéliales (la couche la plus interne)

la média, constituée de cellules musculaires lisses et de tissu conjonctif intercellulaire

l'adventice, faite de tissu conjonctif et de tissu adipeux (la couche la plus externe).



Artère de moyen calibre et ses trois tuniques : intima, média, adventice



Structure d'une paroi vasculaire

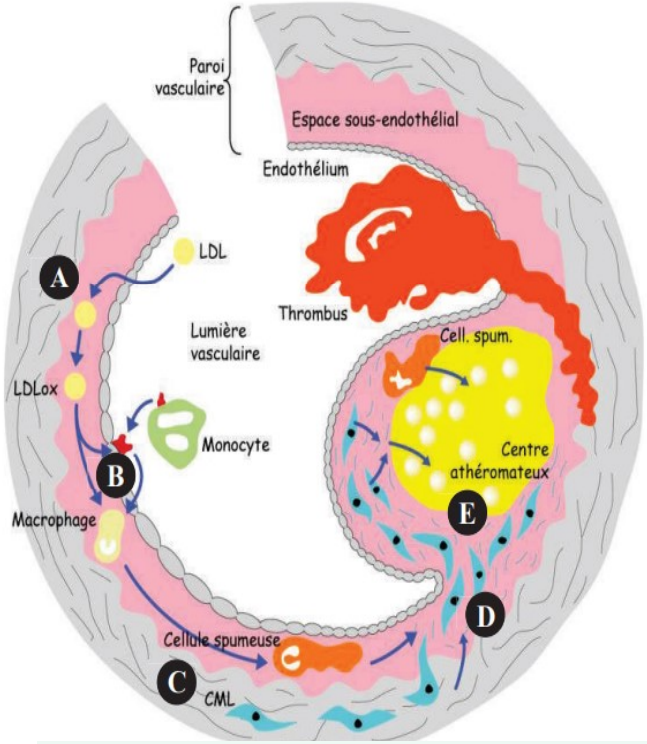
L'athérosclérose , ou athérome, est définie par l'OMS comme une "association de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres consistant en une accumulation focalisée de lipides, glucides complexes, de sang et de dépôts calcaires, avec remaniements de la média ».

➢L'athérosclérose est un **processus naturel** de réponse à une **agression chronique** de la **paroi artérielle** : **HTA; radicaux oxydants; infections**; etc, qui peuvent provoquer des **microlésion**s au niveau de la **paroi artérielle**

➢**L'athérosclérose** est une **maladie poly-factorielle** très **fréquente** ;

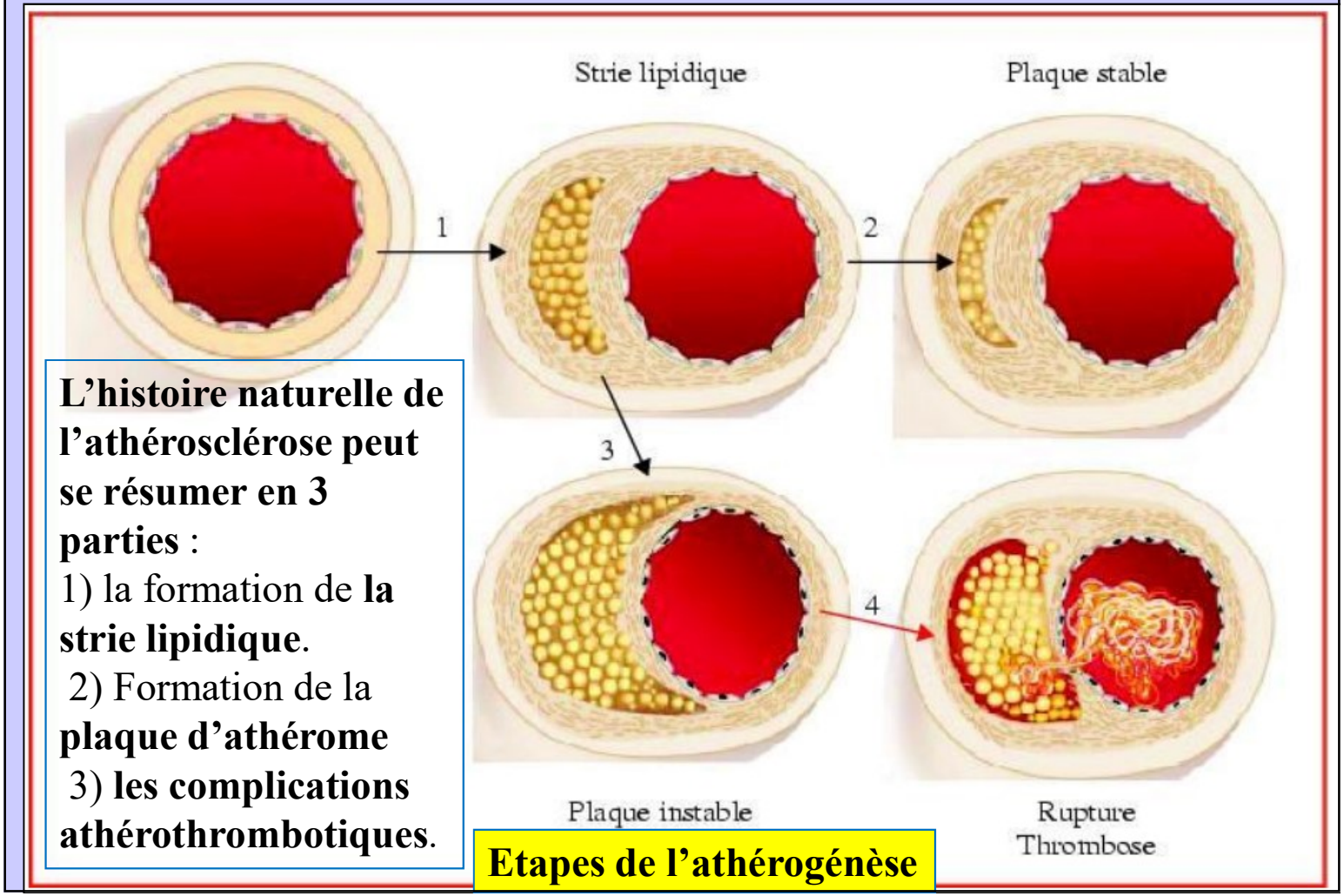
➢ elle est l'un des grands **problèmes de santé publique** dans le monde. Elle est l'une **des premières causes de mortalité** dans le monde.

➢ La **principale caractéristique** physiopathologique de l'athérosclérose est son **évolution silencieuse** pendant de très **nombreuses années**



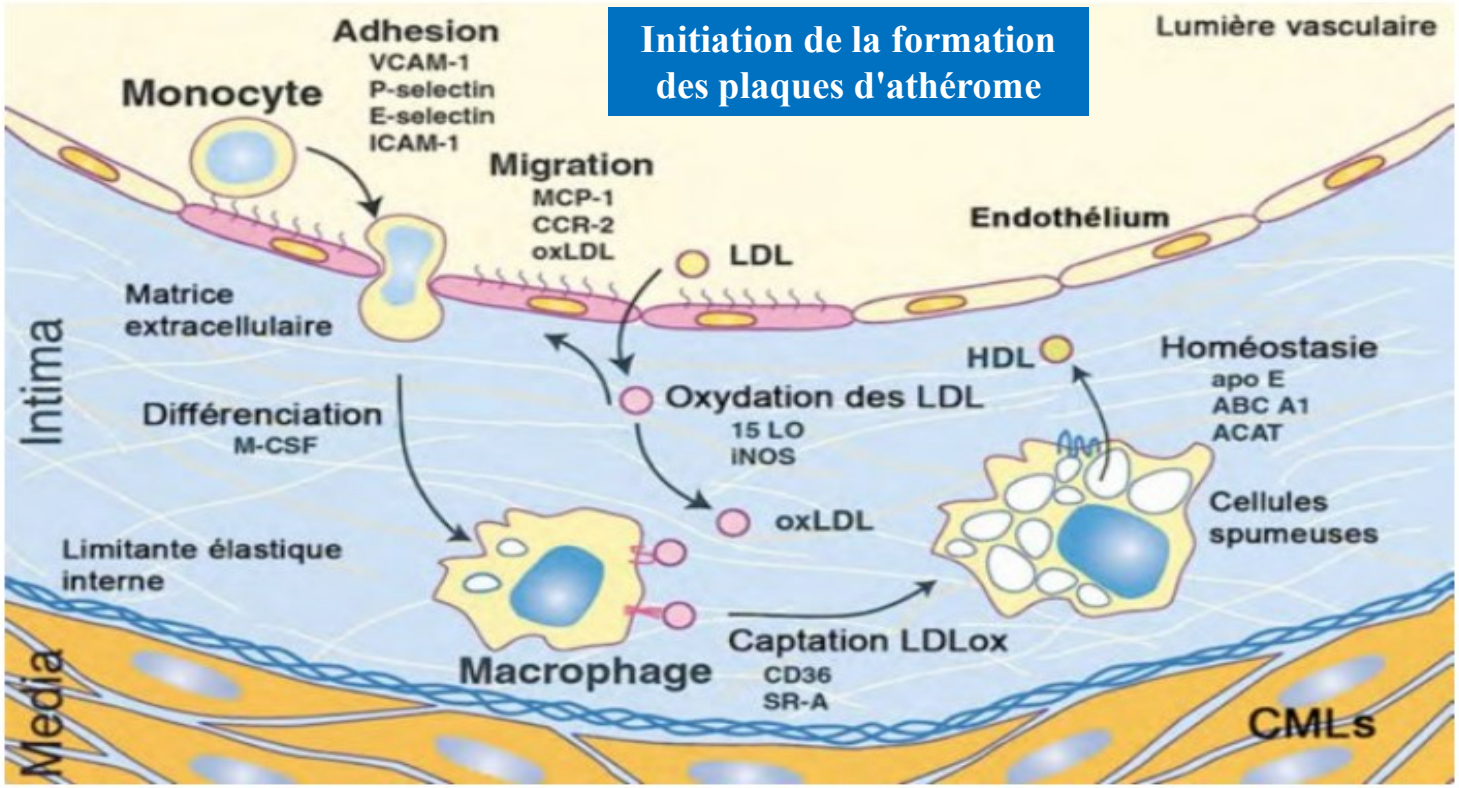
processus athérosclérotique

L’athérogénèse se déroule en trois étapes

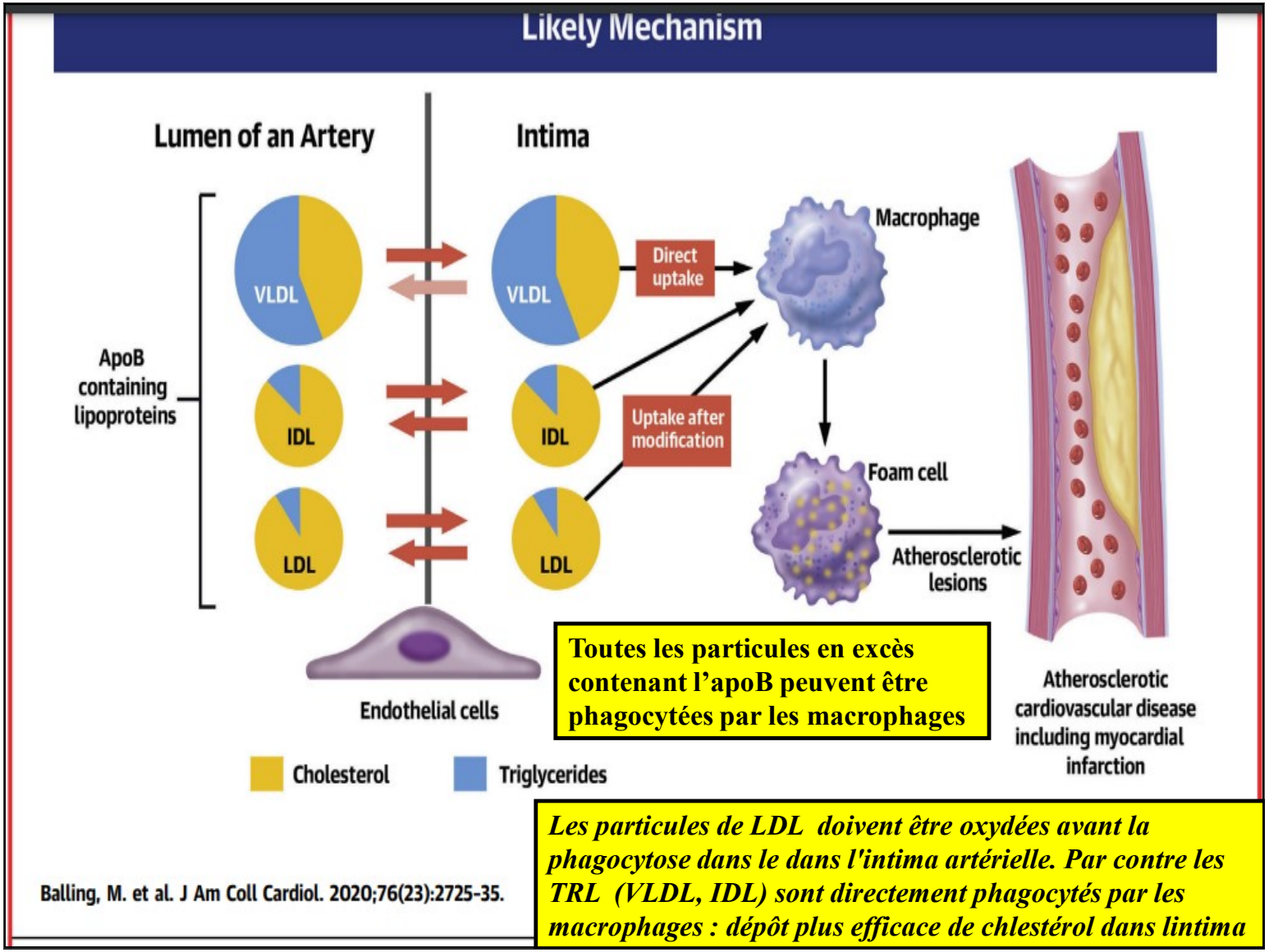


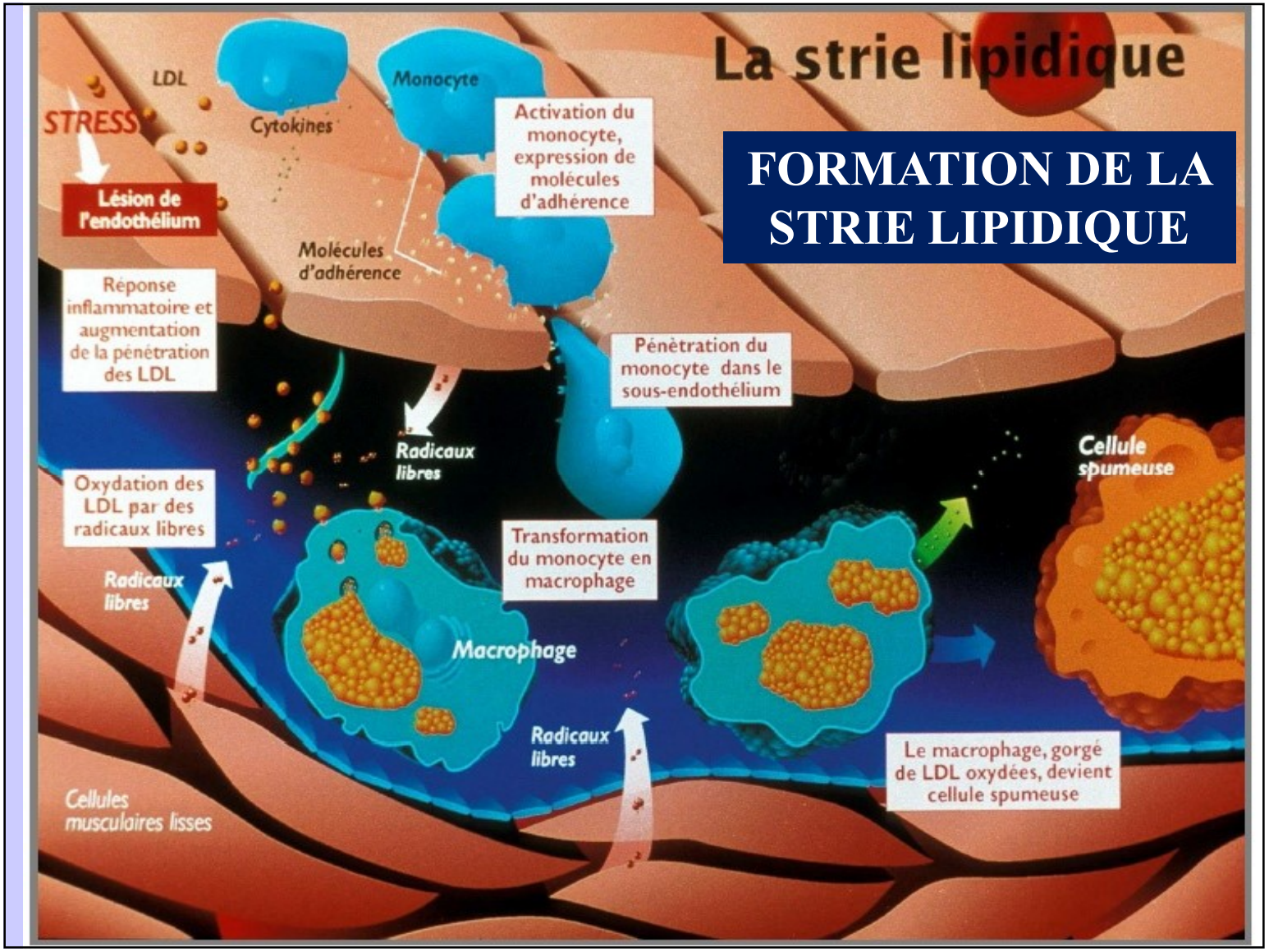
L’histoire naturelle de l’athérosclérose peut se résumer en 3 parties :
1) la formation de **la strie lipidique**.
2) Formation de la **plaque d’athérome**
3) **les complications athérothrombotiques**.

Etapes de l’athérogénèse



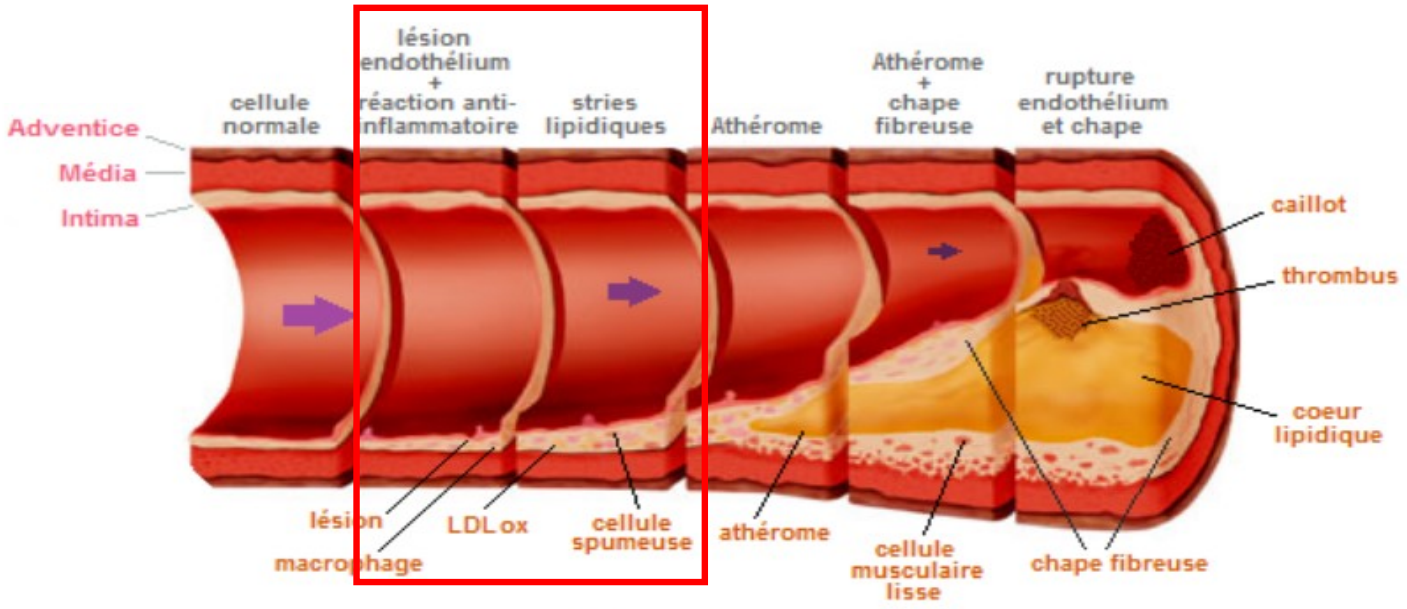
Les **lipoprotéines** apportent les lipides **nécessaires** à la reconstruction de la membrane vasculaire suite à une agression chronique de la paroi artérielle.
MAIS si des **LDL sont en excès** dans le sang, ils peuvent être **modifiés** par **oxydation** et ne seront donc **plus reconnues par leur récepteurs**.
Ces **LDL oxydées** seront alors reconnues par les **récepteurs Scavenger** des **macrophages**.
Il n'existe **pas de rétrocontrôle négatif** pour ces récepteurs qui restent exprimés à la surface même lorsque le macrophage est plein de cholestérol = formation de **cellules spumeuses.**


Likely Mechanism
Lumen of an Artery
Intima
ApoB containing lipoproteins
VLDL
IDL
LDL
VLDL
IDL
LDL
Direct uptake
Uptake after modification
Macrophage
Foam cell
Atherosclerotic lesions
Endothelial cells
Atherosclerotic cardiovascular disease including myocardial infarction
Cholesterol
Triglycerides
Toutes les particules en excès contenant l'apoB peuvent être phagocytées par les macrophages
Balling, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(23):2725-35.
Les particules de LDL doivent être oxydées avant la phagocytose dans le dans l'intima artérielle. Par contre les TRL (VLDL, IDL) sont directement phagocytés par les macrophages : dépôt plus efficace de chlestérol dans lintima


La strie lipidique
FORMATION DE LA STRIE LIPIDIQUE
LDL
STRESS
Cytokines
Monocyte
Activation du monocyte, expression de molécules d'adhérence
Lésion de l'endothélium
Molécules d'adhérence
Réponse inflammatoire et augmentation de la pénétration des LDL
Pénètration du monocyte dans le sous-endothélium
Radicaux libres
Cellule spumeuse
Oxydation des LDL par des radicaux libres
Transformation du monocyte en macrophage
Radicaux libres
Macrophage
Radicaux libres
Le macrophage, gorgé de LDL oxydées, devient cellule spumeuse
Cellules musculaires lisses

Première étape : formation de la strie lipidique

- Les LDLox aisi que les TRL s'agrègent dans l'intima où elles sont phagocytées par les monocytes/macrophages : **formation de cellules spumeuses**.
- **L'accumulation des cellules spumeuses** dans l'espace **sous-endothélial** est à l'origine des **stries lipidiques** observées même chez les enfants : elle se développe très tôt dans la vie, c'est une **lésion réversible**.
- Les particules LDL et TRL pénètrent dans l'espace sous-endothélial et subissent une **oxydation**.

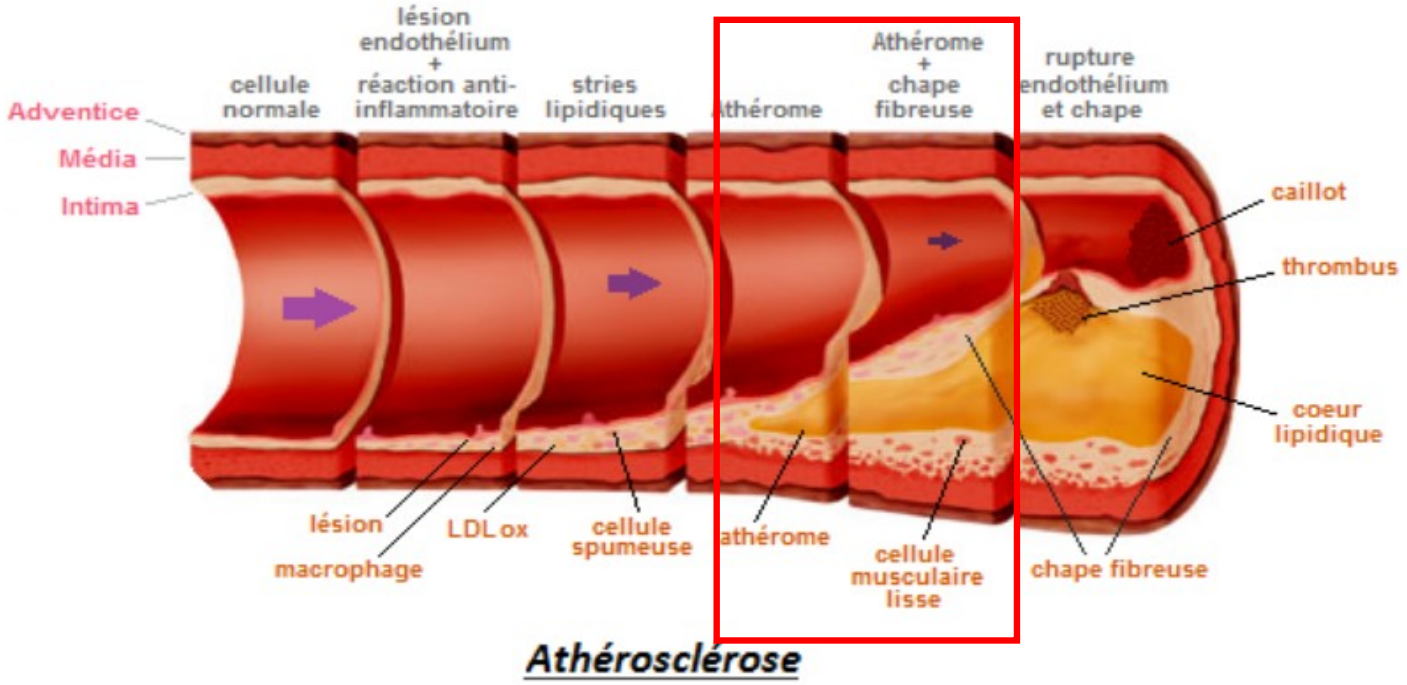


Athérosclérose

Deuxième étape : formation de la plaque athéromateuse

Elle est constituée de **deux parties** : **le cœur lipidique** et **la chape fibreuse**.

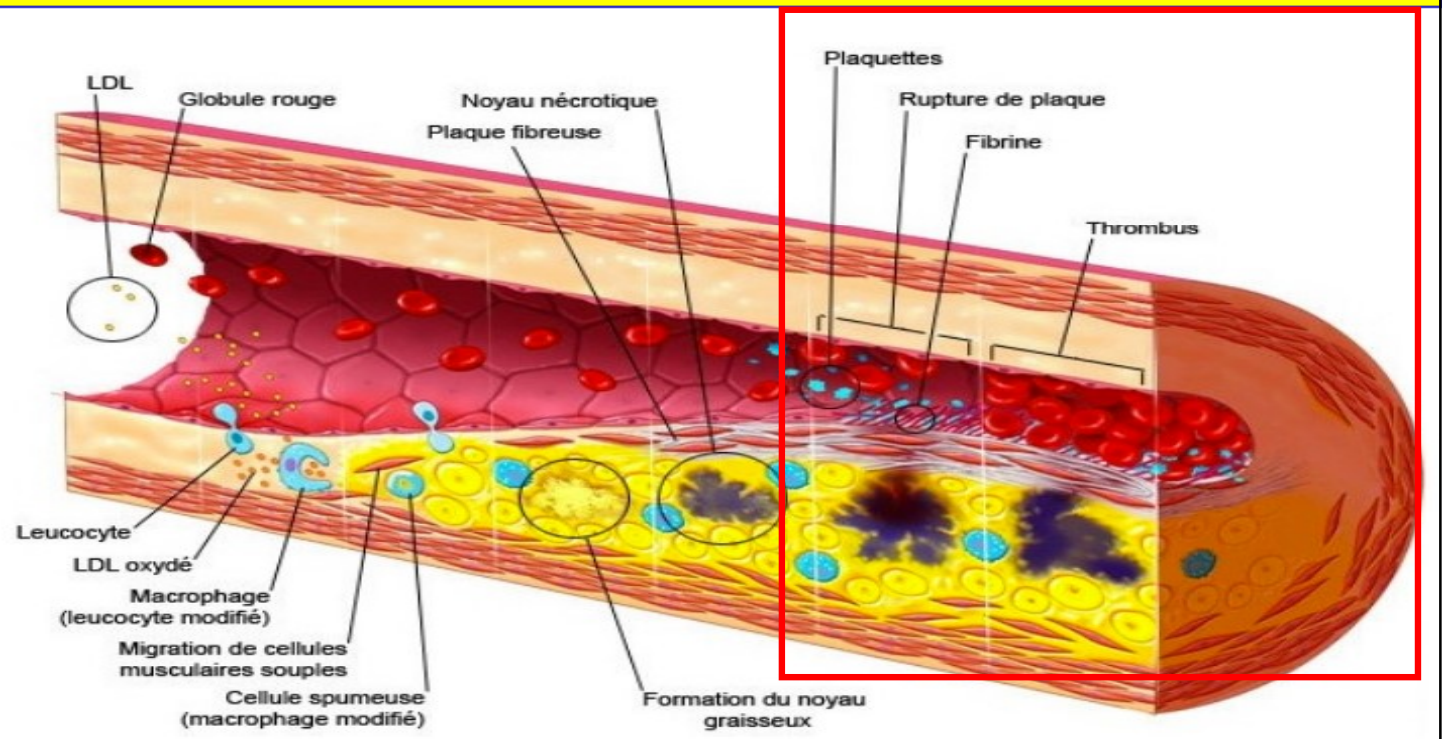
- **Le cœur lipidique** contient des lipides, des macrophages, des lymphocytes T , des cellules musculaires lisses ainsi que les cellules spumeuses.
- **La chape fibreuse** est riche en fibres de collagène, cellules musculaires lisses (CML) et matrice extracellulaire ; elle isole le cœur lipidique de l'intima de l'artère



Athérosclérose

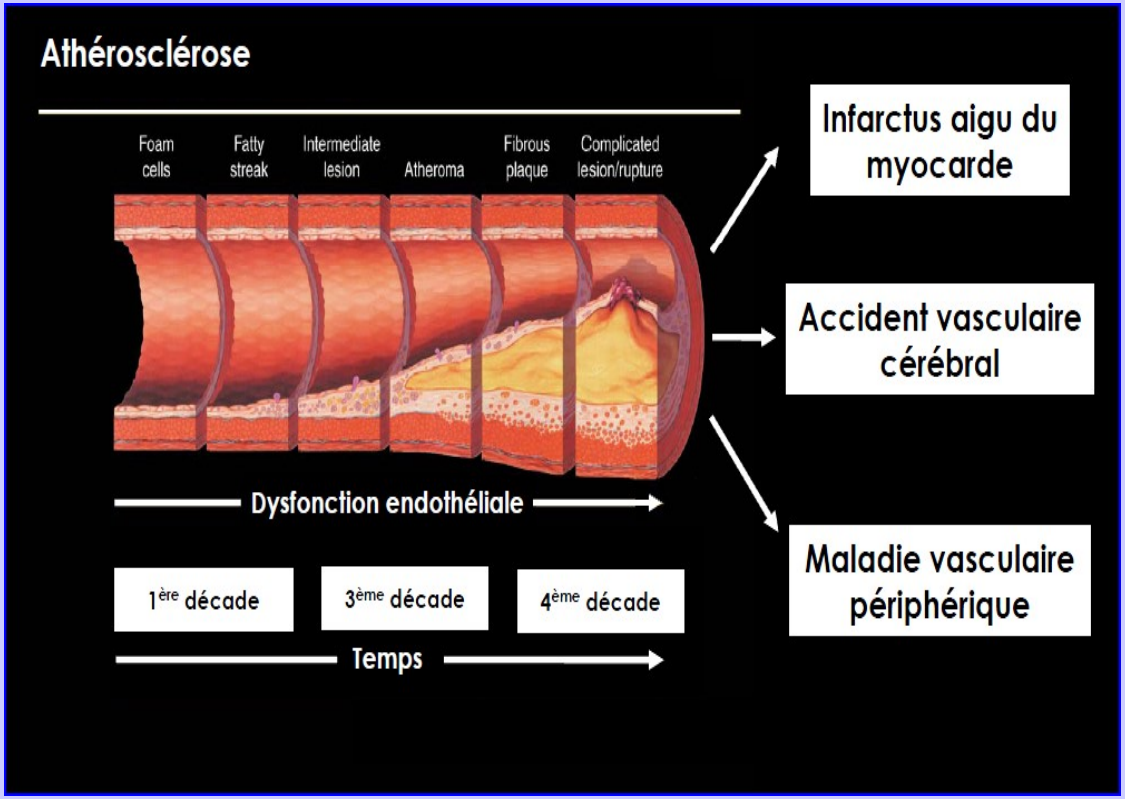
La 3ème étape : évolution de la plaque athéromateuse simple en plaque athéromateuse compliquée :

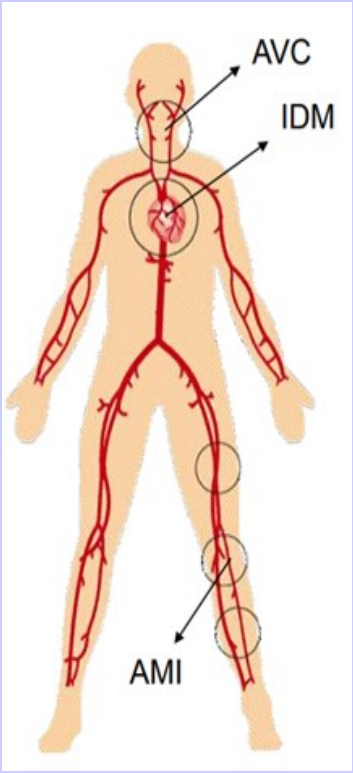
- Un **thrombus** se forme et selon sa taille, il peut **oblitérer complètement l'artère**
- Si **la plaque ne se rompt pas, elle continue de croître jusqu' à obstruer complètement l'artère.**



Formation et progression de l'athérosclérose

Des complications aigues qui peuvent survenir à tout moment sur une plaque évoluée et sont à l'origine :
- des infarctus du myocarde (IDM)
- des ischémies périphériques : Artériopathie du Membre Inférieur (AMI)
- des accidents vasculaires cérébraux (AVC)





Les Principaux Marqueurs Biochimiques Associés à l'Athérosclérose

Marqueurs de l'inflammation

- L'inflammation joue un rôle majeur dans la pathogenèse de l'athérosclérose
- deux marqueurs ont été les mieux étudiées : la CRP ultrasensible et la Lp-PLA2

1. **Protéine C-réactive ultrasensible (hsCRP ou usCRP)**
   - Si **hsCRP > 1 mg/l** est associée à une augmentation modérée du risque,
   - Si **hsCRP > 3 mg/l** est associée à une augmentation élevé du risque.

2. **Lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) :**
   - La Lp-PLA2 est sécrétée par des cellules inflammatoires telles : monocytes-macrophages, les cellules T et les mastocytes.
   - les valeurs élevées de Lp-PLA2 sont associées avec un risque accru d'événements coronariens et cérébrovasculaires.

3. **Marqueurs lipoprotéiques :**
   - **la Lp(a)** : environ 6% du cholestérol total est transporté sous forme de Lp(a).
     - Un taux élevé de Lp(a) potentialise le risque conféré par les autres FR
   - **les petites particules dense de LDL** (small dense LDL) :
     - sont toujours présentes lors d'une **hyperTG**, surtout lors de **DT2, syndrome métabolique, obésité, insulinorésistance**.
   - **les particules oxydées de LDL (oxLDL)** :
     - Provoquent la dysfonction endothéliale, le recrutement des monocytes, l'expression des molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales et la formation de **cellules spumeuses à l'origine des stries lipidiques.**